

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1904

THÈSE

N°

115

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 22 Décembre 1904, à 1 heure

PAR

Georges SÉCHERET

Né, à Raucourt (Ardennes), le 27 Juillet 1879

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A

L'Étude de la Médication Phosphorée

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE ET CLINIQUE

De l'Acide Anhydro-Oxyméthylène-Diphosphorique

Président : M. GILBERT, professeur.

Juges : { MM. DIEULAFOY, professeur
CHANTEMESSE, professeur
VAQUEZ, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE

15, rue Racine, 15

1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen		M. DEBOVE.	
Professeurs		MM.	
Anatomie		P. POIRIER	
Physiologie		CH. RICHEL.	
Physique médicale.....		GABRIEL.	
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.	
Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD	
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD	
Pathologie médicale.....	}	HUTINEL.	
		BRISSAUD.	
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE	
Anatomie pathologique.....		CORNIL.	
Histologie		MATHIASDUVAL	
Opérations et appareils.....		RECLUS.	
Pharmacologie et matière médicale.....		POUCHET.	
Thérapeutique.....		GILBERT.	
Hygiène.....		CHANTEMESSE	
Médecine légale.....		BROUARDEL	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		DEJERINE.	
Pathologie expérimentale et comparée.....		ROGER.	
Clinique médicale.....	}	HAYEM	
		DIEULAFOY.	
		DEBOVE	
		LANDOUZY.	
		GRANCHER.	
Maladies des enfants.....		JOFFROY.	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		GAUCHER.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		RAYMOND	
Clinique des maladies du système nerveux.....		LE DENTU.	
Clinique chirurgicale.....	}	TILLAUX.	
		TERRIER.	
		BERGER.	
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE	
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.	
Clinique d'accouchements	}	BUDIN.	
		PINARD.	
Clinique gynécologique		POZZI	
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON	
Agrégés en exercice.			
MM.			
AUVRAY	DESGREZ	LAUNOIS	POTOCKI
BALTHAZARD	DUPRE	LEGUY	PROUST
BRANCA	DUVAL	LEGUEU	RENON
BEZANÇON	FAURE	LEPAGE	RICHAUD
BRI NDEAU	GOSSET	MACAIGNE	RIEFFEL (chef
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MAILLARD	des travaux anat.)
CARNOT	GUIART	MARION	TEISSIER
CLAUDE	JEANSELME	MAUCLAIRE	THIROLOIX
CUNEO	LABBE	MERY	VAQUEZ
DEMELIN	LANGLOIS	MORESTIN	WALLICH

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

Témoignage de profonde reconnaissance.

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE
DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

A MES GRANDS-PARENTS MATERNELS

A MA FAMILLE

A MONSIEUR ET MADAME GEORGES SALLET

A MONSIEUR GEORGES SALLET

Avocat à la Cour d'Appel.

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153717_0011

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Broussais
Chevalier de la Légion d'Honneur.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉDICATION PHOSPHORÉE

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE ET CLINIQUE
DE
L'Acide Anhydro-Oxyméthylène-Diphosphorique

INTRODUCTION

Dans une récente monographie parue sur la médication phosphorée, MM. Gilbert et Posternak (1), après une longue analyse critique, et de la médication phosphorée minérale et des nombreuses combinaisons phospho-organiques, étudiaient expérimentalement un nouveau composé organique du phosphore : l'acide anhydro-oxyméthylène diphosphorique.

La richesse en phosphore de ce nouveau principe devait *à priori* l'indiquer comme un médicament de choix.

Des expériences cliniques entreprises à l'hôpital

1. Gilbert et Posternak. *La Méd. phosph. envisagée au point de vue des échanges nutritifs de l'organisme* (Étude critique et expérimentale), 1^{er} déc. 1903.

Broussais, par MM. Gilbert et Lippmann ne tardaient pas à donner d'excellents résultats et à confirmer ce que l'expérimentation laissait déjà entrevoir (1).

Pendant notre année d'externat dans le service du Professeur Gilbert (1903-1904), nous avons suivi avec beaucoup d'intérêt et les expériences et les observations cliniques auxquelles donnèrent lieu ce produit médicamenteux.

Ayant résolu de consacrer à l'étude de ce nouveau principe notre thèse inaugurale, nous avons, par nous-même, expérimenté au laboratoire et au lit du malade et demandé à notre maître, M. le professeur Gilbert, de vouloir bien accepter la présidence de cette thèse.

Nous sommes heureux, à cette occasion, de le remercier du grand honneur qu'ils nous fait, et de lui adresser l'expression de notre reconnaissance la plus vive pour ses conseils toujours empreints de la plus grande sympathie à notre égard.

Cette thèse étant la consécration de nos études médicales, nous nous faisons un devoir d'exprimer ici toute notre gratitude à tous ceux qui furent nos maîtres, à la Faculté et dans les Hôpitaux :

A M. le Docteur Claisse, médecin de la Pitié, qui guida nos premiers pas dans l'art si difficile de l'Auscultation ;

1. Gilbert et Lippmann. Du principe phospho-organique des graines végétales. *La Pr. Médicale* (27 août et 10 septembre 1904).

A MM. les Docteurs Merklen et Mirtz, médecins de l'hôpital Laënnec ;

A M. le Docteur Chevalier, chirurgien de l'Hôtel-Dieu ;

A M. le Docteur Guillemain, chirurgien de l'hôpital Saint-Louis, dont nous pûmes apprécier l'affectueuse bonté (Externat 1902) ;

A M. le Docteur Cunéo, professeur agrégé à la Faculté, chirurgien des Hôpitaux, qui fut toujours pour nous un maître dévoué et bienveillant (Externat 1902) ;

A M. le Docteur Renault, médecin de l'hôpital Ricord, à qui nous devons nos connaissances en Syphiligraphie et Vénéorologie (Externat 1901) ;

A M. le Docteur Sevestre, médecin de l'hôpital Bretonneau, membre de l'Académie de médecine, qui nous enseigna la Pathologie infantile (Externat 1901) ;

A M. le Professeur Gilbert, médecin de l'hôpital Broussais, dont nous garderons un inaltérable souvenir et que nous remercions ici des excellentes leçons cliniques, qu'il nous donna pendant l'année où nous eûmes l'honneur d'être son élève (Externat 1903) ;

A M. le Docteur Auvard, ancien professeur à la Maternité, accoucheur de l'hôpital Saint-Louis, à qui nous sommes redevables de l'art si difficile des accouchements (Externat 1904).

Nous ne saurions oublier, après cette énumération, le nom de notre ami, M. le Docteur Lippman

dont les conseils précieux nous aidèrent à mener à bien la partie expérimentale de cette étude.

*
**

Notre travail est divisé en deux parties : la première, consacrée à l'étude historique et critique de la médication phosphorée en général, aussi bien minérale qu'organique. Dans la seconde, nous envisageons tout spécialement ; l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

Après avoir rapporté ses propriétés chimiques (1) et toxicologiques, nous en abordons l'étude thérapeutique et clinique. Enfin, dans un dernier chapitre, nous résumons les observations tant personnelles que recueillies par MM. Gilbert et Lippmann.

1. Il s'agit d'un principe essentiellement nouveau, et, bien entendu, il n'entre pas dans le cadre de notre travail de refaire personnellement une étude chimique, qui nécessiterait des connaissances par trop spéciales et un temps dont nous ne pouvions disposer. Mais voulant être complet et réunir en un seul ouvrage tout ce qui avait trait à cette nouvelle Médication, nous avons reproduit presque intégralement tout ce qui a été écrit sur les propriétés chimiques de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique et de ses sels. Notre part personnelle fut d'ajouter des observations cliniques et de faire des expériences de contrôle sur les animaux.

PREMIÈRE PARTIE

La médication phosphorée en général. Etude historique et critique.

CHAPITRE I

La médication phosphorée minérale.

Le phosphore fut découvert par Brandt, alchimiste de Hambourg, qui le tira de l'urine (1669). Brandt tint son procédé secret, fidèle en cela à toutes les traditions des adeptes. La même année, Kunckel, médecin allemand doublé d'un alchimiste, ne connaissant que la matière première employée : l'urine, se mit, lui aussi, à la recherche du phosphore, le trouva, et eut le mérite de publier son procédé.

Dès le début, ce métalloïde ne fut pas nettement différencié de tous les corps *phosphorescents* ; c'était évidemment du phosphore, tel que nous le connaissons aujourd'hui, mais très impur ; l'éclat lumineux

qu'il répandait dans l'obscurité, seul, lui avait fait donner ce nom de phosphore (φως, lumière, φερω, φερω, je porte). C'est ainsi que les premiers chimistes qui l'étudièrent, le confondaient parfaitement avec la pierre de Bologne (Sulfure de strontium), avec les agates et les diamants. Il y avait alors, et même encore cent ans plus tard (1769), cinq ou six ordres de *phosphores*, depuis les spaths séléniteux, jusqu'aux étoffes frottées ou échauffées (phosphores électriques).

Margraff et Gahn, de Berlin (1777), eurent la gloire, après de nombreuses et pénibles recherches, d'élucider tout ce fatras et de résoudre, par des expériences rigoureuses, un problème qui paraissait insoluble à beaucoup : Qu'était le *sel natif d'urine* ?

D'où venait le phosphore tiré du *sel natif d'urine*, sur lequel avaient expérimenté Brandt et Kunckel ? Si nous nous appesantissons sur ces deux noms de Margraff et de Gahn, c'est que la relation de leurs travaux, remarquable au point de vue chimique, n'est certes pas indifférente à un autre point de vue : au point de vue biologique. Ces deux savants trouvèrent en effet, qu'il existait dans les os de l'acide phosphorique en extrayèrent, et préparèrent du phosphore. Puis, recherchant ce qu'était ce *sel natif d'urine* et se demandant d'où pouvaient venir les *phosphores* éliminés par les urines, ils écrivaient en 1777 :

« Nous obtenons en plus grande quantité ce sel
« natif en traitant les urines d'homme buvant bière

« et se nourrissant de végétaux rassemblés en été ». Margraff que cette observation avait particulièrement intéressé, se livra à de nouvelles recherches sur la teneur en phosphore des végétaux, et quelques années plus tard (1780), il trouvait « qu'on ne peut
« douter de la présence de ce sel dans les végétaux ;
« car, dit-il, je l'ai obtenu, par distillation à un feu
« violent, de nombreuses substances, telles que :
« semence de moutarde, de roquette, de cresson, de
« raves, de rue, de seigle et de froment, et la *subs-*
« *tance glutineuse animalisée des farines* est celle
« qui en contient le plus » (1).

Malgré cette découverte importante, les biologistes d'alors ne tirèrent aucune conclusion et ne virent pas le rapport qui existait entre cette teneur des végétaux en phosphore et celle de l'organisme. Du reste, on était imbu de cette idée qu'il existait plusieurs sortes de *phosphores* et on n'eût jamais considéré le phosphore extrait des os des animaux comme chimiquement semblable à celui tiré des végétaux. Aucune application thérapeutique ne fut donc faite.

Dans la suite, les sciences géodésiques permirent d'établir que le phosphore existe très abondamment dans toute la nature, sous forme de composés minéraux : les terrains renferment des phosphates tricalciques, des phosphates de potasse et de soude, dont

1. Diderot et d'Alembert. *Encycl. des Conn. Utiles*. Cf. *Phosphore*.

l'origine est conchylienne ou coprolithique (*fossil feces des grands sauriens*). Les cendres des végétaux renferment également plus ou moins de phosphate tricalcique et de phosphate de potasse.

Ce furent ces phosphates tricalciques, tirés des os ou des terrains calcaires qui furent administrés pour la première fois en thérapeutique par le citoyen Bonhomme d'Avignon en 1793. Bonhomme agissait empiriquement. Il prescrivait le phosphate de chaux quand il se trouvait en présence d'un organisme en voie de dénutrition rapide ou frappé par le rachitisme. Il ignorait le rôle bio-physiologique du phosphore ; il ignorait même quelle quantité de ce métal-loïde était contenue dans l'organisme. Il savait tout juste qu'il entre dans la constitution du tissu osseux.

Quelque trente ans plus tard, la physiologie, alors naissante, enseignait que l'acide phosphorique de l'organisme se répartissait ainsi, suivant les différents tissus organisés :

Système nerveux.	12 grammes.
Muscles.	130 grammes.
Squelette	1400 grammes.

Dès lors, la médication phosphorée minérale prit un essor nouveau, et l'on prescrivit, quoique les observations cliniques ne fussent pas nettement favorables, le phosphate de chaux dans la scrofule, le rachitisme, la tuberculose. Puis, cherchant d'autres propriétés aux phosphates tricalciques, on les employait, sous forme de corne de cerf calcinée, comme

anti-diarrhéiques : ils entraient dans la composition de la fameuse *Décoction blanche de Sydenham*.

En 1850, Gosselin et Milne-Edwards firent avec le phosphate tricalcique des recherches ayant pour but d'établir que ce sel favorise la consolidation des fractures. Un homme s'étant fait trois fractures successives au bras, mit 45 jours à faire son premier cal, sans intervention thérapeutique aucune, autre que l'intervention chirurgicale. Soumis à la médication phosphorée minérale (phosphate tricalcique) son deuxième cal s'effectua en 35 et le troisième en 25 jours.

C'est une des rares applications où le phosphate tricalcique ait donné un succès réel. De nombreuses tentatives essayées dans des cas semblables, échouèrent complètement. C'est ce qui explique les abandons successif de ce sel de chaux.

Schultz et Wegner en 1872, revenant au phosphore à l'état de métalloïde, expérimentèrent sur des chats et constatèrent, en faisant respirer à ces animaux des vapeurs phosphorées, une augmentation de la vitalité et un accroissement des forces.

Le phosphore, sous forme d'huile phosphorée, et l'acide phosphorique furent alors introduits en thérapeutique et prescrits dans l'impuissance, l'adynamie, le rachitisme et les hémoptysies.

Puis le phosphate tribasique de chaux reprenait une vogue nouvelle avec Gübler qui en 1874 lui consacrait les quelques lignes suivantes dans ses « *Commentaires thérapeutiques* ». « Le 3 Cao Phos ne

« produit aucune action topique appréciable ; seule-
« ment, en raison de son état pulvérulent, il constitue
« un absorbant mécanique. Il est éliminé par les uri-
« nes et les sécrétions. Il sert à la réparation du tissu
« osseux, à la nutrition des nerfs et des centres ner-
« veux.

« Le phosphate calcaire convient également à ceux
« que l'huile de foie de morue dérange, parce que
« sans agir exactement de même, il constitue cepen-
« dant un élément de restauration et de force (1) ».

Et, successivement, depuis les recherches physi-
cologiques de Recklinghausen, Wildt sur la teneur des
os en phosphore (57 o/o de phosphates de chaux),
de Jolly, qui reconnaît dans l'organisme quatre phos-
phates alcalins et terreux répartis ainsi qu'il suit :

Phosphate de chaux . . .	os ;
— — soude . . .	sérum sanguin ;
— — magnésie . . .	muscles ;
— — potasse . . .	système nerveux.

on appliqua en thérapeutique les sels de soude, de
potasse et de magnésie.

Le sel de soude entra dans la constitution de quel-
ques sérums physiologiques ; le phosphate de soude
et de potasse furent employés comme purgatifs.

Enfin, citons, en résumant, les hypophosphites de
chaux, les chlorhydrophosphates, les lactophospha-
tes, eupeptiques, utilisés comme antirachitiques et
fortifiants.

1. Gübler. *Commentaires de thérapeutique* 1874.

Le phosphate acide de chaux et le phosphate neutre, mono et bibasique, auraient eux aussi d'après les traités officiels, en outre de leurs propriétés anti-diarrhéiques, des propriétés toniques de premier ordre.

Cependant, dans l'application thérapeutique de ces différents produits, les médecins n'étaient pas sans avoir conçu des doutes sur leur efficacité. Successivement on observa les variations suivantes: le phosphate tricalcique que l'on donnait primitivement fut remplacé par le phosphate neutre, bicalcique, puis par le phosphate monocalcique, qui en raison de sa fonction acide, était considéré comme eupeptique. Ce dernier fut lui-même remplacé par le lacto-phosphate qui entre dans la composition du sirop de Dusart.

Mais, dans ces derniers temps, les tendances récentes de la thérapeutique à n'employer que des composés organiques et à se rapprocher ainsi le plus possible de la nature elle-même, font entrer la médication phosphorée dans une phase nouvelle: *La médication phosphorée organique.*

CHAPITRE II

La Médication phosphorée organique.

Il semble bien que la médication phosphorée organique ait été connue, empiriquement du moins, depuis longtemps déjà. Le pouvoir stimulant et nutritif des jaunes d'œufs crus n'avait pas échappé aux médecins du commencement de ce siècle. L'huile de foie de morue renferme des quantités notables de lécithines (Gauthier et Mourgues) et il est probable que c'est en grande partie à ces matériaux phosphorés qu'elle doit son efficacité. Enfin, nous avons relaté plus haut (V. Chap. I) les conclusions de Margraff, médecin du xviii^e siècle, exposant qu'une grande quantité de sels phosphorés était répandue dans les graines et parties constituantes du cresson, raifort, de la roquette et dans « *la substance glutineuse animalisée des farines.* »

Cependant, il faut bien le dire, les essais thérapeutiques étaient très hasardés et bien souvent, si

les résultats obtenus dépassaient l'attente des praticiens, aucune conclusion directe n'était tirée et l'on attribuait l'efficacité souvent puissante de la médication à des causes en réalité très secondaires.

Ce ne fut qu'en 1858 qu'un médecin de Contrexéville, Baud, appliquait pour la première fois, d'une façon purement scientifique, la médication phosphorée organique. Il présentait, en effet, cette même année, à l'Académie des Sciences, un mémoire intitulé : *Les graines phosphorées dans l'Alimentation*. Nous ne pouvons résister au désir de citer quelques lignes du mémoire de Baud. Baud employait une préparation faite avec la moelle allongée du bœuf : « On prend une partie de moelle de bœuf aussitôt après la mort, on la dépouille de sa tunique et on la lave dans une eau chargée d'un dixième d'alcool absolu ; le lavage étant fait, on broie la pulpe nerveuse entre deux cylindres de granit, on l'étend de cinq parties d'eau distillée et alcoolisée, on passe le liquide laiteux à travers un linge fin, on ajoute du sucre très blanc, un quart environ du poids de la moelle, et on évapore par petites quantités au bain-marie ou dans le vide. L'extrait sirupeux est mis à l'étuve en couche mince et desséché assez complètement pour être mis en poudre ». .

Pour éviter la décomposition des matières phosphorées, on ne devait pas dépasser une température de 35°. La substance ainsi obtenue avait été appelée par Baud : *phospholcine*. Elle contenait le 1/8 de son poids de matière phosphorée et était prescrite aux

doses de 40 à 50 grammes par 24 heures. Les matériaux qui entraient dans la composition de la phospholéine de Baud étaient : des lécithines, des nucléines, des matières grasses et de la cholestérine.

Elle était appliquée dans les affections chroniques des viscères et en particulier dans les affections de la poitrine, les perturbations organiques ou fonctionnelles du système nerveux, les états diathésiques résultant des scrofules, anémie, et chloro-anémie, diète et albuminurie, les états adynamiques ou asthéniques des fièvres continues (1).

Malgré les résultats véritablement heureux obtenus par Baud, son travail n'eut pas le retentissement qu'il en attendait et tomba dans l'oubli.

Ce ne fut que longtemps après que l'on revint à la médication phosphorée organique avec Constantin Paul qui l'appliqua sous forme de transfusion nerveuse (émulsion cérébrale dans l'eau, et injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané) dans la thérapeutique des maladies nerveuses.

Babes et Felkin, s'inspirant de la méthode de Constantin Paul, traitèrent avec quelque succès des malades présentant des névroses : hystérie, épilepsie, neurasthénie.

Brown-Séquard, avec son liquide orchitique, obtenait un maximum d'intensité, grâce très vraisemblablement

1. Baud. *Ac. des Sciences. C.-Rendus*, 1858.

blement aux matériaux phosphorés contenus dans le sperme.

Il nous faut arriver en 1892-1893, pour voir introduire en thérapeutique, avec Horbaczewski, un nouveau médicament phospho-organique : la *nucléine*.

La *nucléine*, découverte par Horbaczewski (1) est une substance albuminoïde caractérisée par sa richesse en phosphore. Elle constitue presque entièrement le nucléoplasme (2), et, au point de vue histologique, peut être comparée à la chromatine. Insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, les acides minéraux étendus, elle est soluble dans les alcalis dilués : bouillie avec les alcalis ou les acides, elle donne de l'acide phosphorique.

Au point de vue physiologique, elle constitue presque exclusivement les leucocytes et les noyaux cellulaires des grands organes : 78 o/o des matériaux solides contenus dans les leucocytes ; 5 à 13 o/o des hématies ; le foie, la rate, les glandes salivaires, les reins, les poumons, les testicules, le sperme, les ovaires, les tissus nerveux, le thymus en renferment en grande quantité.

On comprend donc qu'Horbaczewski en ait fait un agent de régénération cellulaire et l'ait administré à des malades chez qui il voulait produire une augmentation des leucocytes et exagérer, par suite,

1. Horbaczewski. *Allgemeine Wiener Zeitung med.*, 1892.

2. Miescher l'a obtenue du pus des spermatozoïdes, par digestion artificielle de leurs éléments cellulaires. Hoppe-Seyler l'a retirée du stroma nucléé des globules rouges de l'oie.

la défense de l'organisme contre les agents morbides.

Adoptant les conclusions d'Horbaezewski, Germain Sée expérimenta la nucléine dans quelques cas de pneumonie grave et en obtint de bons résultats. Mais, dans la tuberculose, la nucléine agit défavorablement, exagérant les symptômes ou les provoquant. « Elle agit comme la tuberculine. Dans cinq cas de tuberculose larvée, elle décéla la nature de la maladie, en faisant apparaître la fièvre et les râles, jusqu'à absolument nuls » (1).

De nouvelles expériences furent reprises sur la même question en 1894 par Kossel, Gumlich et Popoff, qui démontrèrent l'absorption parfaite des nucléines.

Les nucléines vraies, que nous venons d'étudier, doivent être distinguées des para ou pseudo-nucléines qui contiennent aussi du phosphore en combinaison organique, mais ne donnent pas dans leurs produits de décomposition de bases puriques (Kossel) (2). Par analogie avec les nucléines vraies, on a admis l'existence d'un acide paranucléique, combiné avec les albuminoïdes dans les paranucléines. Cet acide fut, en effet, extrait par Altmann (3) de la paranucléine du jaune d'œuf (acide vitellique). Salkowski l'a retiré plus récemment de la caséine

1. Germain Sée. *Bull. de l'Ac. de Médecine*, 9 mai 1893. P. 502.

2. Kossel. *Verh. d. Berl. physiol. Gesel.*, 14 oct. 1893.

3. Altmann. *Arch. f. anat. d. Physiol.* P. 524, (1889).

du lait de vache. Lilienfeld (1) a signalé la présence de paranucléïnes dans les extraits aqueux du thymus, Walther (2) dans les œufs des oiseaux et des poissons. Ces produits phospho-organiques, d'une préparation très laborieuse et très difficile à isoler à l'état de pureté furent plutôt l'objet d'une étude chimique que d'une étude thérapeutique.

En 1894-1895 parurent les travaux de Robin (3), sur les glycéro-phosphates. Les glycéro-phosphates dont l'étude chimique fut faite par Portes et Prunier, Gay, Lambotte et Delage étaient employés sous forme de glycéro-phosphates de potasse, soude, magnésie, chaux et fer. Robin associait les différents glycéro-phosphates à la strychnine et à la kola pour obtenir le maximum d'effet. Ils furent administrés avec des périodes de succès et d'insuccès, dans des cas de tuberculose pulmonaire chronique, d'anémie, de chloro-anémie, et dans les convalescences des maladies infectieuses.

Entre temps, Sandmeyer (4) concluait un travail sur l'absorption de la paranucléïne du lait en disant : « Il est peut-être indiqué dans les cas de manque d'acide phosphorique dans l'organisme de remplacer les phosphates inorganiques, employés jusque-là et dont l'activité est incertaine, par des combinaisons phosphorées organiques naturelles ».

1. Lilienfeld *L. Z. f. Phys. Ch.*, T. XVIII, p. 474.

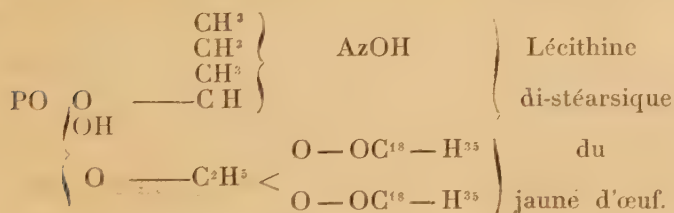
2. Walther. *Ibidem.* T. XXV, 1898. P. 133.

3. Robin. *Bull. de l'Ac. de Médecine*, 24 avril 1894.

4. Sandmeyer. *Zeitsch. f. physiol. Ch.* T. XXI, page 87.

Enfin, en 1895-1896, apparaissait un corps nouveau dans l'arsenal thérapeutique, la *lécithine*, graisse phosphorée, déjà découverte et extraite du jaune d'œuf par Gobley en 1846 (1), et qu'expérimentait pour la première fois Danilewski, comme excitant de la croissance. Comme ce médicament, dont l'importance est indéniable, fit époque dans l'histoire de la médication phosphorée organique, nous lui consacrerons quelques lignes.

Gobley retira les lécithines, du jaune d'œuf de la poule, du cerveau, des nerfs périphériques, enfin des œufs de toutes les espèces animales étudiées. Gobley et Strecker en ont établi la formule chimique. Les lécithines sont des glycéro-phosphates de choline dans lesquels les deux oxydriles libres de la glycérine sont remplacés par les radicaux des acides stéarique, palmitique et oléique ; d'où possibilité de plusieurs lécithines :



L'étude de la lécithine, faite au point de vue expérimental par Danilewski, fut reprise en 1897 par Serono (Italie) qui en obtint de brillants résultats

1. Gobley, *Journal de Pharmacie et de chimie*. Série III T. IX, XI, XII, XVII, XIX, XXI et XXX (1846-1856).

dans plusieurs cas pathologiques. Mais son mémoire indiquait une formule trop complexe pour la préparation de la lécithine ; de plus, il ne l'employait qu'en injections hypodermiques ; ce qui explique l'oubli relatif qui se fit autour de ses travaux.

En France, en 1900 (4 août), MM. Desgrez et Aly-Zaky communiquaient à la Société de biologie une note intitulée : *De l'influence de la lécithine sur les échanges nutritifs*.

Puis, MM. Gilbert et Fournier (9 février 1901), à la Société de biologie également, apportaient le résultat de nombreuses expériences faites sur des animaux, au point de vue des applications de la lécithine à la thérapeutique.

Citons enfin, pour terminer, les communications faites : A l'Académie des Sciences, par Desgrez et Aly-Zaky et par Claude et Aly-Zaky ; à l'Académie de Médecine par Lancereaux, Huchard.

L'histoire de la lécithine a été reprise expérimentalement, cliniquement, et mise au point par Morichau-Beuchant dans une thèse récente (Paris, 1903).

Telle est, jusqu'à nos jours, l'étude de la médication phosphorée organique ; nous avons cité et relevé les principaux noms et les résultats expérimentaux obtenus. Aussi nous ne nous attarderons pas aux différents produits lancés dans le commerce, produits à base de nucléines ou de lécithines, tous innombrables et tous d'une action thérapeutique déconcertante.

Cet encombrement de préparations pharmaceutiques à base de phosphores organiques, déroute le praticien qui se demande avec juste raison laquelle a une action réellement énergique sur un organisme débilité. Nucléine ? Lécithine ? Acide glycéro-phosphorique ? Paranucléo-protéides ?

Il nous a donc paru rationnel, pour fixer les idées de l'expérimentateur, d'examiner la valeur thérapeutique des médicaments phosphorés, soit minéraux, soit organiques, employés en médecine.

CHAPITRE III

Etude critique.

Laissant de côté dans cette étude le phosphore et les composés du phosphore, tels que l'acide phosphorique officinal, le phosphore de zinc, etc., qui ont un but thérapeutique bien déterminé, nous n'aborderons que les différents sels minéraux ou composés organiques du phosphore qui constituent à proprement parler ce qu'on désigne couramment du nom de médication phosphorée, c'est-à-dire médication s'adressant à l'organisme tout entier.

Comme nous l'avons établi au chapitre I de notre travail, la médication phosphorée minérale a joui pendant longtemps d'une renommée qui subsiste encore aujourd'hui. C'est qu'aussi les affirmations concluantes de médecins ou de savants comme Margraff, au XVIII^e siècle, Gübler, Milne-Edwards et Gosselin au XIX^e ne contribuaient pas peu à accréditer dans l'opinion des praticiens que les sels phosphorés miné-

raux étaient une espèce de panacée universelle. Malgré les succès cités par les différents thérapeutes — succès bien relatifs d'ailleurs, étant données les conditions tout empiriques qui guidaient alors l'expérimentateur — la médication phosphorée minérale ne tarda pas à être l'objet de nombreuses critiques.

Un de ses premiers adversaires fut Storch (1) qui montra en 1865 que chez les animaux en inanition, le phosphate de sodium, même injecté sous la peau, est éliminé en entier, sans diminuer en aucune façon les pertes journalières en phosphore de ces animaux.

Zadik (2) a, de nos jours, un des premiers, par des expériences rationnelles, établi le peu de valeur thérapeutique des composés phospho-minéraux. Nous relatons une de ses plus intéressantes expériences :

Pendant 6 jours consécutifs, il donne à un chien de 16 kilogrammes la ration alimentaire suivante :

Par 24 heures :

Lard 100 gr.

Amidon de riz. 16 gr.

Caséine. 80 gr.

Cette ration journalière correspondait à :

Az 11 gr. 65

Phosphore (Etat organique). 0 gr. 60

Sels minéraux. 33 gr.

(renfermant 0,41 de P sous forme de Phosphates)

1. Storch. *Den acute Phosphorforgiftung*, Kopenhagen. 1865. Cité d'après Zuelzer.

2. Zadik H. *Pflüger's Arch.*, t. LXXVII, p. 1.

soit à 1 gr. 01 de phosphore total dont 0,41 sous forme minérale.

Après 6 jours de ce régime, le chien avait retenu 12 gr. 5 d'Az et 0 gr. 45 de phosphore. Cette quantité de phosphore assimilée, plus que satisfaisante, couvrit non seulement les pertes journalières du chien, mais encore augmenta ses réserves phosphorées. Alors, pendant les cinq jours qui suivirent, Zadik changea le régime de l'animal et le remplaça par :

Edestine (albuminoïde végétal exempt
de Phosphore) 70 gr.

Caséine (correspondant à 0 gr. 60
de Phosphore) 80 gr.

Le chien, alors, retint bien 5 gr. 95 d'Az, mais, non seulement il élimina tout le phosphore ingéré, mais encore 0 gr. 65 provenant de ses propres réserves comme s'il eût été en inanition phosphorée complète. Et cependant, à part cette mutation des phosphores organiques, en phosphores inorganiques, la ration phosphorée (1 gr. 01), était restée la même !

Une expérience analogue fut réalisée par nous-même (1) sur l'homme. En suivant le régime dont le détail suit :

300 grammes de biscottes dont une grande provision fut préparée à l'avance avec la même pâte, 300 grammes de tranche privée de graisse et d'autres déchets, 60 grammes de beurre, 100 grammes de sucre et 1500 centigrammes de thé léger (ce qui correspon-

1. Gilbert et Posternak, *loc. citato*, page 36.

dait à 17 gr. 96 d'azote et 2 gr. 43 d'acide phosphorique) (1) l'un de nous, dans une auto-observation, établit le bilan suivant :

Période préliminaire :		Azote	Acide Phosphorique
Introduit avec les ingesta en			
cinq jours.....		89 gr. 80	12 gr. 150
Trouvé dans les excreta :			
	Azote	Acide phosphorique	
Urine.	88 gr. 62	9 gr. 859	} 100 gr. 87
Fèces.	12 gr. 25	3 gr. 375	
Bilan.....	— 11 gr. 07		— 1 gr. 084

La ration était évidemment insuffisante pour maintenir l'équilibre des échanges. L'organisme a perdu en cinq jours 11 gr. 07 d'Azote et 1 gr. 084 d'acide phosphorique. Diminution du poids de 370 grammes.

Lorsqu'au cours d'une nouvelle période de cinq jours, on ajouta à la ration, des phosphates minéraux, en tout 1 gr. 2 d'acide phosphorique sous forme de sel bicalcique et 2 gr. 6 sous forme de sel monocalcique, on obtint le résultat suivant :

Introduit avec les ingesta en cinq jours :		Azote	Acide phosphorique
		89 gr. 80	15 gr. 950
Trouvé dans les excreta :			
	Azote	Acide phosph.	
Urines.	83 gr. 10	10 gr. 222	} 94 gr. 75
Fèces...	11 gr. 65	6 gr. 685	
Bilan.....	— 4 gr. 95		— 0 gr. 957

1. Ration à peine suffisante pour maintenir l'organisme en équilibre de ses échanges.

On voit que malgré les 3 gr. 8 d'acide phosphorique ajoutés à la nourriture, et dont une partie fut sûrement absorbée, la perte de l'organisme en phosphore est restée presque la même.

Les phosphates minéraux, quoiqu'en excès dans la nourriture étaient donc incapables de remplir les fonctions fondamentales du phosphore alimentaire, ce qui serait tout à fait incompréhensible si l'on continuait à attribuer à ces sels une valeur nutritive quelconque.

On a pu remarquer, dans cette dernière expérience, que la déperdition en azote était moins considérable : ce résultat n'était pas dû, toutefois, à l'action des phosphates, mais à la faculté d'adaptation de l'organisme à une nourriture insuffisante. Après vingt jours environ de ce même régime, un équilibre parfait des échanges s'est rétabli.

Les phosphates minéraux sont donc incapables de remplacer les composés phospho-organiques contenus dans les aliments. Il est donc faux de leur attribuer un rôle, qui en réalité, n'est joué dans l'économie animale que par les composés organiques. Toute action thérapeutique ne leur est cependant pas déniée : à titre d'antidiarrhéiques, de régulateurs de la pression osmotique dans les sérums physiologiques, d'antiacides, ils peuvent être utilisés. Mais ils sont incapables de contribuer à la constitution des tissus et de couvrir les pertes journalières en phosphore d'un organisme. Ce sont des substances excré-

mentielles, des produits de transformation finaux des matières phospho-organiques naturelles, telles l'urée, résultat terminal de la métamorphose des substances albuminoïdes. Et les artifices de préparation, les compositions mixtes (chlorhydro ou lacto-phosphates, etc.,) ne parviennent pas à doter ces sels d'une valeur nutritive quelconque.

La médication phosphorée organique, suivant ainsi les tendances modernes de la thérapeutique remplaça petit-à-petit la médication phosphorée minérale. La supériorité des composés organiques sur les sels minéraux n'est pas niable ; malheureusement, le choix des préparations phospho-organiques n'a pas toujours été fait suivant des expériences de contrôle ou suivant une posologie rigoureuse

Acide glycéro-phosphorique. — L'acide glycéro-phosphorique de synthèse est, de ces produits, celui qui fut proposé pour des applications thérapeutiques, parce qu'on le considérait comme identique à celui qu'on prépare, par hydrolyse de l'ovolécithine.

Mais des recherches publiées sur les glycéro-phosphates de synthèse démontrèrent que cet acide est incapable d'être retenu et de couvrir les pertes de l'organisme en phosphore.

Relatons d'abord les expériences de M. de Stella (1).

M. de Stella ayant injecté à un lapin, sous la peau, dans l'espace de 9 jours, 1 gr. 80 de glycéro-phos-

1. De Stella N., *Arch. de Pharmacodynamie*. T. III, 1897. p. 351.

phate de soude, l'animal élimina en tout 5 gr. 455 d'acide phosphorique dans ses urines, au lieu de 4 gr. 225 que comportait le régime suivi. Ce régime avait été choisi « constant, de façon à établir un équilibre de nutrition parfait ». Or, 1 gr. 80 de glycéro-phosphate donnent naissance à 0 gr. 59 d'acide phosphorique. Donc l'animal avait éliminé un excès de 0 gr. 64 de cet acide qui provenaient évidemment des réserves phosphorées de l'organisme. Un second lapin, dans les mêmes conditions, perdit en trop une quantité d'acide phosphorique plus considérable : 1 gr. 173.

Un chien, auquel on injecta du glycéro-phosphate de soude représentant au total 1 gr. 17 d'acide phosphorique élimina 5 gr. 732 au lieu de 4 gr. 24 (quantité d'acide phosphorique éliminé dans les urines en 8 jours). D'où : perte de 0 gr. 322 d'acide phosphorique. Ce qu'il y a de particulièrement intéressant, à la suite de la lecture de ces expériences, ce sont les conclusions tirées par l'auteur : « Une partie des glycéro-phosphates est assimilée et retenue comme telle dans nos tissus, où très probablement elle entre dans la formation synthétique des lécithines et des nucléines. » Est-ce erreur d'interprétation ? Toujours est-il qu'il nous semble que ces conclusions sont en contradiction absolue avec les faits.

MM. Gilbert et Posternak (1), au cours de leurs études sur le rôle des matières phosphorées dans les

1. Gilbert et Posternak, *Ibid.*

échanges nutritifs, examinèrent également les glycéro-phosphates. Voici le résumé d'une de leurs expériences, exécutée sur le même plan que celles indiquées plus haut :

Période préliminaire :

	Azote	Ac. Phospho.
	—	—
Introduit avec les ingesta en 5 jours :	89 gr. 80	12 gr. 150

Trouvé dans les excreta :

	Azote	Acide Phosphorique		
	—	—		
Urines...	79 gr. 27	9 gr. 582	}	91 gr. 27 12 gr. 797
Fèces....	12 gr. 00	3 gr. 215		
Bilan.....	—	1 gr. 47	—	0 gr. 647

Dans une période consécutive de cinq jours, on a pris, en dehors de la ration alimentaire, 9 grammes de glycéro-phosphate de chaux, contenant 2 gr. 966 d'acide phosphorique.

Introduit avec les ingesta en cinq jours :

Azote	Ac. Phosphorique
—	—
89 gr. 80	15 gr. 116

Trouvé dans les excreta :

	Azote	Acide Phosphorique		
	—	—		
Urines...	84 gr. 80	11 gr. 362	}	95 gr. 35 15 gr. 627
Fèces....	10 gr. 55	4 gr. 265		
Bilan.....	—	5 gr. 55	—	0 gr. 511

On reconnaît dans ce tableau l'influence souvent observée des glycéro-phosphates sur les échanges

azotés. Quant au phosphore, si les réserves de l'organisme ne furent pas entamées davantage, comparativement à la période préliminaire, la perte de ce métalloïde, due à l'insuffisance de la ration phosphorée, ne put être couverte par les glycéro-phosphates, exactement comme dans l'expérience des phosphates minéraux, décrite plus haut.

La conclusion directe à tirer de cette expérience est donc la suivante : l'acide glycéro-phosphorique ne peut compenser les pertes de l'organisme en phosphore, dues à l'insuffisance de la ration alimentaire. Il agit sur la désassimilation azotée, mais n'est pas assimilable.

M. Robin, dans son travail bien connu sur les glycéro-phosphates écrit : « Tout en favorisant très probablement l'assimilation nerveuse des phosphates alimentaires, ils modèrent la dénutrition du système nerveux, agissent sur celui-ci comme un moyen d'épargne et aident à sa reconstitution en se fixant presque en totalité dans l'organisme. »

Les glycéro-phosphates sont-ils capables de modérer la dénutrition du système nerveux ? Peut-être. En tout cas, c'est une hypothèse qu'en l'état actuel de la science, on ne peut vérifier expérimentalement. Mais « qu'ils se fixent presque en totalité dans l'organisme », c'est là une notion qui ne s'accorde pas avec les faits connus jusqu'à ce jour.

Nucléïnes. — Nous avons vu, au chapitre II de ce travail, la tentative faite en 1893 par Horbaezewski et Germain Sée, qui introduisirent en thérapeutique

la médication nucléinique. Cette tentative n'aboutit pas. C'est que les nucléines vraies et les acides nucléiques correspondants (en dehors de la quantité de phosphore qu'ils contiennent — quantité assez faible, puisqu'elle représente 2 o/o à peine de phosphore total de la nourriture de l'homme et des animaux) — renferment une masse assez considérable de bases xanthiques ou puriques. Or, il nous paraît évident que l'absorption de ces différentes bases doit être considérée comme inutile, voire même dangereuse, surtout chez des individus gouteux ou rhumatisants.

Minkowski (1), Weintraud (2), Lœwi (3), Schur (4) ont, en effet, démontré que les bases puriques étant en relation chimique très étroite avec l'acide urique, les nucléines augmentent notablement l'excrétion de ce dernier acide.

Weintraud et Lœwi (*l. c.*) ont également démontré, attaquant en cela les conclusions d'Horbaezewski et de Germain Sée que la leucocytose et la phagocytose consécutives à l'ingestion des nucléines, sont loin d'être des phénomènes constants.

Il est donc prudent de ne pas prescrire ces substances dont nous ne connaissons ni la composition,

1. Minkowski O. *Arch. f. Experiment. Path. U. Pharmak.* T. XLI, 1898. P. 375.

2. Weintraud W. Berlin. *Klin. Woch.*, 1895. P. 104.

3. Lœwi O. Berlin. *Klin. Woch.* T. XLIV. P. I, 1900, et XLV, 1900. P. 157.

4. Schur et Burian. *Pflüger's Arch.*

ni l'action, en dehors, toutefois, de la production d'acide urique.

Paranucléo-protéïdes.— Les para ou pseudo-nucléo-protéïdes (caséine de lait, vitelline de jaune d'œuf) et les acides paranucléïques qui dérivent de ces protéïdes (l'acide vitellique d'Altmann et l'acide isolé par Salkowski de la caséine du lait) devraient être, pour obtenir un effet thérapeutique appréciable, administrés à doses véritablement massives.

Ces produits renferment en effet, de trop faibles quantités de phosphore (les paranucléo-protéïdes en renferment moins de 1 o/o de leur poids); et les acides paranucléïques, s'ils en renferment 10 fois plus, sont d'une préparation trop coûteuse pour qu'on puisse les adopter commercialement.

Lécithines.— Si nous avons glissé assez rapidement sur les paranucléo-protéïdes, nous nous étendrons un peu plus longuement sur les lécithines, dont l'emploi en thérapeutique jouissait ces temps derniers d'une véritable faveur : elles semblaient répondre à tous les desiderata : à l'état chimiquement pur, elles renferment, en effet, 4 o/o de phosphore, et leur application dans les cas de dénutrition phosphorée avaient donné d'excellents et d'indéniables résultats. Dans la tuberculose pulmonaire chronique, dans le diabète sucré, dans les anémies, les cachexies, les convalescences, dans les affections du système nerveux, etc., de nombreux succès avaient été enregistrés. C'est que les thérapeutes qui administraient la lécithine

thine dans ces différents cas, l'administraient aux doses voulues ; voulant influencer la nutrition phosphorée, qui équivaut, comme on le sait, à 2 grammes d'acide phosphorique, en moyenne, par jour, ils donnaient à leur malade 3 et 4 grammes, et même plus, de lécithine par 24 heures. Ces doses *hospitalières* ne furent pas continuées dans la pratique courante. On l'a prescrite aux doses de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 par jour pour un adulte, ce qui correspond, à peu près, à 9-25 milligrammes d'acide phosphorique. Ces quantités de lécithine, sont trop faibles, nous le répétons, pour influencer la nutrition phosphorée.

On arrive à 6-12 grammes par jour, lorsqu'on calcule la dose journalière pour un adulte, d'après les quantités de lécithine pure employée par les expérimentateurs sur les cobayes. Ces doses sont supportées sans aucun inconvénient par l'homme, malgré l'odeur *sui generis*, peu agréable, de cette graisse phosphorée.

MM. Gilbert et Posternak expérimentèrent sur la lécithine ; l'un deux se mit au régime fixe et prit, après dosage de l'azote et de l'acide phosphorique dans une période préliminaire de 3 jours, 15 grammes de lécithine en deux jours.

Le bilan établit — malgré la dose considérable de lécithine absorbée — une désassimilation de 2 gr. 85 d'azote en trop et une faible rétention de phosphore (0 gr. 092 d'ac. phosphorique).

Cette rétention du phosphore indique que l'effet désiré fut obtenu. Tout récemment enfin, MM. Des-

grez et Zaky (1) étudiant entre autres composés organiques du phosphore : la lécithine, la nucléine de la levure et enfin une combinaison artificielle de l'anhydride phosphorique avec l'albumine, constatèrent qu'à petites doses, ces combinaisons exerçaient sur l'organisme animal une influence se manifestant par une augmentation rapide du poids et une meilleure utilisation des matières albuminoïdes. Il n'est donc pas douteux que les lécithines possèdent un pouvoir incontestable sur la nutrition, mais nous le répétons, à condition d'être administrées à doses suffisantes. Or, nous l'avons déjà dit, ces doses ne sont jamais atteintes dans les produits industriels. En outre, en prescrivant des lécithines, on n'introduit point dans l'organisme malade de bases alcalino-terreuses, particulièrement indiquées pendant la croissance, la grossesse ou dans la tuberculose pulmonaire.

Cette étude critique que nous avons tenu à exposer avant d'aborder l'étude du médicament phosphoré qui fait l'objet de ce travail, nous a semblé de tous points nécessaire, pour fixer les idées de l'expérimentateur.

Et c'est pour répondre à toutes les objections que nous venons de soulever, que nous nous sommes adressé à un nouveau produit phospho-organique dont l'étude expérimentale et clinique nous avait démontré l'évidente supériorité : L'ACIDE ANHYDRO-OXYMÉTHYLÈNE-DIPHOSPHORIQUE.

DEUXIÈME PARTIE

L'Acide Anhydro-Oxyméthylène- Diphosphorique.

CHAPITRE PREMIER

Etude chimique.

Origines. Rôle biologique. Sels. Teneur en
phosphore.

Malgré l'espèce de divination des médecins de la fin du XVIII^e siècle qui présentaient le rôle joué par le phosphore dans les végétaux, la présence de ce métalloïde ne fut mise hors de doute que vers 1860 par Töpler (1), Schultze et ses élèves. Ils purent extraire des graines végétales, la lécithine, qui

1. Töpler. *Jahresbericht f. Agriculturch* 1861-1862, p. 57.

représente de 1 à 7 o/o de leur phosphore total, mais laissèrent de côté une matière phosphore-organique, très abondante et qui fait l'objet de cet étude : l'*acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique*.

A la vérité, avant la découverte de cet acide, Ritthausen (1), en 1872, puis Hammarten et Wiman avaient établi que la presque totalité du phosphore de la graisse, se trouvait à l'état de phosphates minéraux, en rapport plus ou moins étroit avec les matières albuminoïdes de réserve, puis plus tard de paranucléines.

Ce n'est qu'en 1900 que Posternak (2), se livrant à une étude approfondie du phosphore contenu, dans les graines végétales (froment, seigle, maïs, avoine) découvrit l'*acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique*. Cet acide, extrêmement répandu dans la nature, est déposé dans les graines, tubercules, rhizomes et bulbes des plantes à chlorophylle, comme matière phosphorée de réserve indépendante. Il forme la partie la plus considérable de leur phosphore total.

Procédé de préparation (3). — Il s'applique surtout aux graines oléagineuses. Ces graines, débarrassées de leur huile

1. Ritthausen. *Die Eiweisskörper der getreide Arten...* etc, Bonn, 1872.

2. S. Posternak. *Revue générale de Botanique*, t. XII. 1900, p. 5 et 65. *Compt. R. de l'Ac. des Sc.* t. CXXXVI. 20 juillet 24 août 1903. *C. R. de la Soc. de Biol. et S.* 24 oct. 1903.

3. Tous les détails qui suivent sont tirés de : S. Posternak. (*Loc. cit.*)

et finement pulvérisées sont soumises à l'extraction répétée à l'acide chlorhydrique très dilué. Aux extraits acides réunis, presque complètement exempts d'albuminoïdes, on ajoute de l'acétate de soude en quantité suffisante pour remplacer l'acide minéral libre par l'acide acétique, puis de l'acétate de cuivre, jusqu'à ce que le liquide ne précipite plus par un excès de ce dernier sel. Le précipité bleu vert, formé dans ces conditions, est essoré à la trompe, lavé et soumis à l'action de l'acide sulfhydrique. On sépare le sulfure de cuivre par filtration, on évapore dans le vide le liquide filtré jusqu'à consistance sirupeuse et l'on dessèche et pulvérise finalement le résidu après un traitement préalable à l'alcool.

L'on a obtenu ainsi des graines de sapin rouge, de chénevis, de colza, de sésame et de tournesol, de 1,5 à 2,2 pour 100 de leur poids d'une poudre blanche, parfaitement soluble dans l'eau, exempte d'azote et de phosphates inorganiques et contenant près de 22 pour 100 de phosphore. Cette poudre est un mélange de sels acides de magnésie et de chaux (avec un peu de fer et de manganèse) de l'acide phospho-organique en question.

Voici quelques chiffres recueillis dans des essais quantitatifs ; ils montrent la richesse des graines en acide phospho-organique. Il a été trouvé :

Semences	Phosphore total pour 100 de semence	P. de l'acide phospho- organique isolé pour 100 de semence.	P. de l'acide isolé en p. 100 du poids total
Sapin rouge.....	0.656	0.600	91.46
Chénevis décortiqué.....	1.460	1.330	91.44
Tournesol décortiqué.....	0.830	0.723	86.26

Pour isoler la matière phospho-organique des graines de céréales et de légumineuses, il est plus avantageux de faire l'extraction avec de l'eau distillée. Les extraits aqueux sont alcalinisés fortement avec la soude, puis précipités par un léger excès de chlorure de calcium. On filtre et lave le précipité, on le dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et l'on procède ensuite, avec la solution qui en résulte, comme il a été indiqué plus haut pour l'extrait acide des graines.

M. Posternak a pu isoler de cette façon la matière phospho-organique des farines de froment, de maïs, de pois, de lentilles et de haricots blancs. Voici les rendements obtenus pour ces trois dernières graines :

	Phosphore total pour 100 de semence.	P. de l'acide phospho- organique isolé pour 100 de semence.	P. de l'acide isolé en p. 100 du poids total.
Pois.....	0,367	0,260	70,8
Lentilles.....	0,299	0,247	82,6
Haricots blancs.....	0,512	0,418	81,6

Grâce à cette modification du procédé initial, il a été possible de préparer la matière phospho-organique du suc des tubercules de dahlia, des bulbes d'*Allium cepa* et des carottes. Toutes ces préparations furent reconnues identiques.

En résumé, il a été facile d'isoler, de toutes les graines étudiées, de 70 à 90 pour 100 environ de leur phosphore, sous forme d'un mélange de sels acides d'un acide phospho-organique très riche en ce métalloïde. Le même acide se trouve dans tous les

tubercules, bulbes et rhizomes examinés, c'est-à-dire dans les organes où sont emmagasinées les matières de réserve; dans les graines, il est localisé dans les graines d'aleurone.

Propriété et composition chimique de la matière phospho-organique de réserve des plantes à chlorophylle. — De la matière phospho-organique de réserve que l'on obtient sous forme de mélange des sels acides de magnésic, de chaux avec un peu de de fer et de manganèse, il est facile de préparer l'acide phospho-organique libre et ses sels définis, dont les propriétés méritent d'être étudiées de près.

Acide libre. — L'acide libre desséché dans le vide sur l'acide sulfurique se présente sous l'aspect d'un liquide très épais, transparent et coloré en jaune. Il est soluble en toutes proportions dans l'eau distillée, assez soluble dans l'alcool absolu, dans l'éther, la benzine, le chloroforme et l'acide acétique glacial. D'une saveur acide, il ne paraît présenter aucune tendance à la cristallisation. Refroidi à 20°, le liquide s'épaissit davantage et se laisse étirer en fils. Chauffé au bain-marie, ou mieux encore, à l'étuve au-dessus de 100°, l'acide libre brunit fortement.

Les solutions aqueuses de cet acide, neutralisées avec la potasse ou la soude au méthylorange ou à la phénolphtaléine et évaporées à sec, donnent des vernis transparents. Tous les essais pour faire cristalliser les sels d'alcalis sont restés sans résultat.

Les conditions de précipitation de l'acide phospho-organique, par les sels métalliques, ressemblent en général, à

celles de l'acide phosphorique. Cependant le perchlorure de fer précipite les solutions de l'acide libre, si elles ne sont pas trop diluées et le nitrate d'argent donne un précipité blanc avec le phosphate organique neutre de soude. L'acétate d'urane agit comme sur les phosphates minéraux.

Les précipités des phosphates organiques de magnésie, de chaux, de baryte et de strontiane sont amorphes. Le premier est facilement soluble dans l'acide acétique, le deuxième moins, les deux derniers y sont presque insolubles. Ils sont tous facilement solubles dans les acides minéraux. Les solutions des sels de magnésie et de chaux dans l'acide acétique se coagulent par la chaleur. Le coagulum, qui se redissout, après refroidissement, est composé de corpuscules sphériques ressemblant à s'y méprendre, par leur aspect et leurs propriétés, aux globoides décrits par Pfeffer dans les grains d'aleurone.

L'acide phospho-organique est précipité par la liqueur magnésienne à l'état de sel ammoniaco-magnésien amorphe ; le sel de soude, complètement saturé, est précipité par la même liqueur à l'état de globoides assez grands pour être visibles à l'œil nu.

La liqueur molybdique, préparée d'après les prescriptions de Fresenius, ne donne aucune réaction à froid lorsque la concentration de l'acide est faible (au-dessous de 1 pour 100). A l'ébullition, on observe l'apparition des cristaux caractéristiques de phosphate molybdo-ammoniacal, due à la décomposition de l'acide phospho-organique. Avec les solutions plus concentrées on obtient un précipité blanc, et la quantité de la liqueur molybdique nécessaire pour provoquer cette réaction est en raison inverse de la concentration de

l'acide. Le précipité est extrêmement soluble dans l'eau distillée, et insoluble dans l'acide nitrique de 1.2 de densité.

.

La quantité d'alcool nécessaire pour saturer l'acide en question varie suivant l'indicateur coloré mis en œuvre. En titrant l'acide avec une solution décimale de soude, on constate que pour faire virer la phénolphthaléine ou la teinture de tournesol, il est nécessaire d'ajouter une fois et demie le volume de soude que l'on emploierait pour le changement de la coloration du méthyl-orange. Pour précipiter tout l'acide de la solution avec de la baryte décimale, il faut employer deux fois ce volume. C'est ce qui établit que cet acide est au moins tétrabasique.

Enfin, pour terminer avec les propriétés de l'acide phospho-organique, notons qu'il précipite d'une façon parfaite toutes les solutions neutres ou acides des albuminoïdes d'origine animale ou végétale, y compris les solutions naturelles comme le sérum sanguin et le blanc d'œuf. Le précipité, obtenu avec des albuminoïdes est formé de globules énormes très solubles dans les acides et les alcalis dilués, dans les sels neutres à froid et même dans l'eau à la température d'ébullition. Le précipité se reforme après refroidissement.

Composition chimique de l'acide. — Nous ne communiquerons ici que les résultats de l'analyse de l'acide libre et du sel cristallisé double de soude et de chaux.

On a trouvé, pour deux préparations différentes, séchées à 110° jusqu'à poids constant :

	1	2	Calculé pour	
			$C^2H^8P^2O^9$	CH^5PO^3
P.....	25.89	26.00	26.07	24.23
C.....	9.87	9.97	10.08	9.37
H.....	3.70	3.66	3.36	3.90

L'analyse du sel double de soude et de chaux a donné, pour deux préparations différentes séchées à 110° :

	1	2	Calculé pour
			$2C^2H^5P^2O^9Na^+ + C^2H^4P^2O^9Ca^{2+}$
C.....	7.25	7.43	7.45
H.....	1.34	1.49	1.24
P.....	19.42	19.13	19.26
Ca.....	8.41	8.16	8.28
Na.....	18.79	19.02	19.08
Cendres.	81.30	81.33	81.36

« La composition centésimale de l'acide libre correspond donc à la formule $C^2H^8P^2O^9$ qui se distingue de celle indiquée antérieurement par $1/2$ mol d' H^2O .

L'acide phospho-organique de réserve des plantes vertes présente donc des propriétés caractéristiques qui permettent de le différencier facilement des autres combinaisons phosphorées connues et de l'identifier avec certitude.

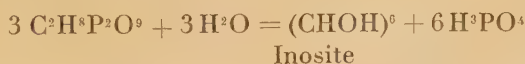
Sa constitution. — Au point de vue de la constitution de ce corps, la constatation suivante domine toutes les autres : chauffé avec les acides minéraux

étendus, il est *décomposé quantitativement* en *inosite* ($C^6H^{12}O^6$) et en *acide phosphorique*. A première vue, on serait enclin à admettre que cet acide phospho-organique présente la structure chimique de l'éther hexasphosphorique de l'inosite. Cette supposition doit être écartée.

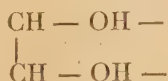
Une première objection résulte de la composition centésimale de l'acide qui se montre plus riche en eau que l'éther en question dont la formule s'écrirait $(CH^3PO^4)^6$. Notre composé phospho-organique présente, en outre, une résistance absolue, même à 100°, à l'action de tous les alcalis, quelle que soit leur concentration, ce qui ne saurait être dans l'hypothèse d'un éther. Enfin, l'étude cryoscopique des solutions aqueuses de l'acide pur a fourni des nombres confirmant bien cette formule.

Le calcul, pour la formule $C^6H^8P^2O^9$ donne 238. Le poids moléculaire de l'acide inosito-phosphorique serait de 660.

« La décomposition subie par l'acide phospho-organique sous l'influence des acides minéraux doit donc être exprimée par l'équation :

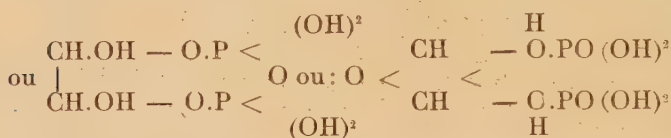


d'où il ressort que chaque molécule d'acide contribue à la synthèse de l'inosite par le groupement :



Dès lors, en tenant compte de la tétrabasicité de l'acide et en éliminant l'hypothèse de l'union directe

du phosphore au carbone, auquel cas, comme on le voit par l'exemple des acides oxyphosphiniques, la décomposition par les acides minéraux serait impossible, on peut se représenter la constitution du corps étudié de deux façons différentes :



La première de ces formules suppose l'existence de deux oxhydriles à fonction alcoolique qu'il a été impossible de déceler par un traitement répété de l'acide avec du chlorure de benzoyle en milieu alcalin. Il ne reste donc plus que la deuxième formule qui est celle d'un acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

CHAPITRE II

Etude toxicologique et expérimentale.

Doses toxiques.

Après l'étude chimique de l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique, il nous a paru rationnel de nous livrer à une étude approfondie de la toxicologie de ce produit médicamenteux. Les recherches expérimentales et pharmacologiques doivent, en effet, précéder l'étude thérapeutique ; puisqu'à elles seules, il appartient de fixer les doses utiles d'un médicament et d'en préciser les indications.

Dans le cas particulier, les conclusions auxquelles nous ont amené nos recherches expérimentales sont loin d'être dénuées d'intérêt, et l'on verra combien puissante est l'activité du produit que nous étudions.

Nous allons d'abord exposer la technique et le *modus faciendi* de nos expériences, nous réservant ensuite d'en dégager les conclusions.

Nos expériences, faites pour la plupart en colla-

boration avec M. Lippmann ont porté principalement sur des lapins, des cobayes, des serins.

Nous nous sommes servis du sel neutre de soude de l'acide, $C^2H^3P^2O^6Na^3$ et du sel de chaux acide $C^2H^3PO^4Ca$, une expérience première citée par MM. Gilbert et Lippmann (1) nous ayant démontré l'égale toxicité de l'acide à l'état libre et des sels de chaux et de soude. Nous avons employé deux solutions titrées différemment, l'une à 3 l'autre à 15 o/o.

Nous avons étudié l'action toxique de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique par les cinq voies ordinaires susceptibles de transmettre à toutes les cellules de l'organisme tout produit toxique ou médicamenteux.

A). Par la voie buccale :

B). — sous-cutanée;

C). — péritonéale;

D). — sanguine (injection intra-veineuse) ;

E). — intra-cérébrale.

A. — *Par la voie buccale.* — *Expérience I* (Personnelle). — Un lapin de 3 k. 060 reçoit 21 grammes de sel neutre de soude dissous dans 75 grammes d'eau (7 gr. par kilogr. de poids d'animal). Deux jours après, nous constatons une légère diminution de poids: le lapin pèse 2 k. 895. Les matières sont molles: il n'y a pas de diarrhée. Quatre jours après,

1. Gilbert et Lippmann. *Sur le principe phospho-organique des graines végétales*, La Pr. Méd. N° 69.

le lapin pesé à nouveau, a augmenté de 60 grammes. Il pèse 3 k. 120.

Nous recommençons à nouveau à faire ingérer à l'animal 21 grammes de sel neutre. Le lapin n'a présenté aucun phénomène ni physiologique, ni toxique. Il est resté vivant.

Expérience II (Personnelle). — Nous faisons ingérer à un lapin d'un poids de 2 k. 630. 10 grammes de sel de chaux acide. Le lendemain même de l'expérience, le lapin avait augmenté de 25 grammes. Il pesait donc : 2. k 655.

Expérience III (MM. Gilbert et Lippmann). — Un chien, âgé de 4 ans, d'un poids de 15 kilos, reçoit 5 grammes de sel de chaux, et pendant les 10 jours qui suivent cette première expérience, on lui fait ingérer 1 gramme 6 par 24 heures en moyenne. Le onzième jour, l'animal pesé, on constate une augmentation de poids de 500 grammes. Il pesait 15 k. 500.

Expérience IV (MM. Gilbert et Lippmann). — Un cobaye femelle, du poids de 685 grammes, reçoit à 5 heures du soir, 6 gr 40 de sel neutre de soude dissous dans 30 centimètres cubes d'eau. L'animal meurt dans la nuit. A l'autopsie, on constate une distension énorme de l'intestin grêle et du gros intestin, par un liquide abondant, tenant en suspension des particules vertes. — Nous verrons plus loin l'explication physiologique de cette mort.

B) *Par la voie sous-cutanée.* — *Expérience V (Personnelle)* (Solution titrée à 15 o/o). — Nous injectons sous la peau d'un lapin de 3 kil. 620, 16 cent. cubes d'une solution contenant 2 gr. 40 de sel neutre de soude. L'animal survit.

Le lendemain, injection sous-cutanée nouvelle de 52 cmc. avec 7 gr. 80 de sel neutre de soude. L'animal meurt dans la nuit. A l'autopsie, nous trouvons un cœur en systole avec

quelques tractus inflammatoires sur la muqueuse intestinale. A l'endroit où nous avons pratiqué l'injection : œdème inflammatoire assez considérable. La dose mortelle avait été de 2 gr. 7 par kilogramme.

Expérience VI (Personnelle) (Solution titrée à 15 o/o). — Nous injectons 6 gr. 6 de sel sodique neutre par kilo sous la peau d'un lapin pesant 2 kil. 185. L'animal meurt trois heures après. A l'autopsie, congestion intestinale.

Expérience VII (MM. Gilbert et Lippmann) (Solution titrée à 15 o/o). — On injecte à un cobaye mâle pesant 450 grammes 2 gr. 20 de sel sodique neutre sous la peau. Mort après six heures; l'animal est autopsié : cœur en diastole, pas de congestion.

Expérience VIII (Personnelle) (Solution titrée à 3 o/o). — Un serin, pesant 15 grammes reçoit sous la peau, 15 milligrammes de sel de soude, isolé des grains de chénevis, correspondant à peu près à la quantité absorbée par cet oiseau, par 24 heures avec les grains. Après l'injection, le serin reste accroupi sur la table, les yeux clos. Ne réagit pas aux bruits, même très intenses; s'envole cependant lorsqu'on le touche. Mort au bout de 3 h. 15. A l'autopsie, congestion de l'intestin grêle.

C) *Par la voie intra-péritonéale.* — *Expérience IX* (Personnelle) (Solution titrée à 3 o/o). — Nous injectons dans le péritoine, à un cobaye mâle pesant 480 grammes, 153 milligrammes de sel sodique neutre (soit 0 gr. 319 par kilogram. d'animal). Sitôt après l'injection, l'animal présente une tendance marquée à un état spasmodique des muscles et une dyspnée notable. Le réflexe conjonctival est conservé. Il n'y a pas de contraction des pupilles.

Au bout de 1 h. 1/2, amélioration très légère. L'animal survit.

Expérience X (Personnelle) (Solution titrée à 15 o/o). — Un cobaye de 470 grammes reçoit, par voie intra-péritonéale, une injection de sel sodique neutre de 150 mill. par kilo. Après l'injection, au bout d'une dizaine de minutes environ, l'animal présente de la dyspnée, et une légère parésie des membres. Une 1/2 heure après, il est agité de soubresauts, alors que la dyspnée augmente, puis survient une contraction généralisée. L'animal mourut deux jours après.

Expérience XI (MM. Gilbert et Lippmann) (Solution titrée à 15 o/o). — Un cobaye de 335 grammes reçoit en injection intra-péritonéale 200 milligr. par kilo. d'animal, de sel sodique neutre ; 15 minutes après, l'animal présente des convulsions cloniques, puis de la tétanisation, puis de la dyspnée. Les réflexes sont conservés. 1/2 heure après, cet état de contraction cesse, et l'animal survit 12 heures environ.

A l'autopsie, on trouve un cœur en diastole, une exsudation séreuse intestinale abondante et de la congestion viscérale généralisée, particulièrement du côté des reins.

D) *Par la voie sanguine.* — *Expérience XII* (MM. Gilbert et Lippmann) (Solution titrée à 3 o/o). — On injecte dans la veine marginale de l'oreille d'une lapine de 3 k. 500, 0 gr. 180 d'acide libre (soit 52 milligrammes par kilo d'animal).

Après l'injection, dyspnée coissante, et péristaltisme exagéré de l'intestin.

La lapine meurt au bout de 15 minutes.

A l'autopsie, l'utérus et les ovaires sont congestionnés, avec taches ecchymotiques. Pas de congestion rénale ni cérébrale. Le cœur est dilaté, en diastole.

Expérience XIII (Personnelle) (Solution titrée à 3 o/o). — Lapine 3 k. 760. Nous injectons dans la veine marginale de l'oreille 0 gr. 222 milligrammes de sel sodique neutre. L'animal meurt au bout de 19 minutes. La dose toxique était de 59 milligrammes de sel par kilo.

A l'autopsie, l'utérus, les ovaires, les reins sont congestionnés : l'intestin grêle, très congestionné, renferme un contenu sanguinolent. Il y a, en même temps, un péristaltisme exagéré de l'intestin.

Le cerveau et le poumon sont indemnes.

Expérience XIV (Personnelle) (Solution titrée à 3 o/o). — Lapin, 3 k. 090. On injecte dans la veine marginale de l'oreille 0 gr. 027 milligrammes de sel sodique neutre, soit 0 gr. 009 par kilo. On n'observe aucun phénomène pathologique.

Expérience XV (MM. Gilbert et Lippmann) (Solution titrée à 3 o/o). — Lapin, 2 kilog. 540. On injecte dans la veine circulaire de l'oreille 0 gr. 119 de sel sodique neutre, c'est-à-dire 45 milligrammes par kilo. On ne note aucun phénomène pathologique. *Deux jours après, l'animal avait augmenté de 130 grammes. Il pesait 2 k. 670.*

Expérience XVI (Personnelle) (Solution titrée à 3 o/o). — Lapin, poids : 2 kilog. 370. On injecte dans la veine circulaire de l'oreille 0 gr. 153 de sel sodique neutre, (soit 64 milligr. par kilog.).

L'animal meurt en 21 minutes avec quelques contractions cloniques.

Expérience XVII (MM. Gilbert et Lippmann) (Solution titrée à 3 o/o). — Lapin, 2. kilog. 830. On injecte dans la veine mésentérique 170 milligrammes, (60 milligr. par kilog.). Ce lapin mourut en 112 minutes après la fin de l'injection.

Le foie, auquel la veine mésentérique est reliée presque directement, ne diminue donc en aucune façon, comme il le fait pour d'autres poisons, la toxicité de l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique.

Expérience XVIII. (MM. Gilbert et Lippmann). — Lapin, poids : 3 kilog. 010. On injecte dans la veine circulaire de l'oreille 5 cmc. d'une solution titrée à 15 o/o. On ne constate rien. Huit minutes après, on fait une seconde injection de 5 cmc. de la même solution, puis une troisième, deux minutes après. On constate quelques mouvements de va et vient de la tête et un léger tremblement.

Le lendemain, rien de particulier ; le lapin paraît normal.

Trois jours après cette expérience le lapin pesé, accuse 3 kilog. 060. Il avait augmenté de 50 grammes.

Expérience XIX. — (Personnelle).

Lapin, poids 1 kilog. 905 grammes. Nous faisons successivement, à 21 minutes d'intervalle deux injections dans la veine marginale de l'oreille de 1 cmc. chacune. (Solution titrée à 15 o/o).

Immédiatement après la deuxième injection. phénomènes convulsifs, tétaniformes. Le lapin se rejette alternativement de droite à gauche. Puis : crise de contracture avec tremblement rapide des extrémités. Puis, diminution de cette contracture, partielle d'abord, totale ensuite. Respiration anhé-lante, et mort après 5 minutes.

A l'autopsie, intestin grêle hyperhémie, gros intestin légèrement congestionné ; exsudation assez considérable.

Le cœur est en diastole ; on note quelques suffusions sanguines aux bases des deux poumons ; rien du côté rénal.

Expérience XX (Personnelle). — Lapin. Poids : 2 k. 785.

Nous injectons dans la veine marginale de l'oreille 48 milligrammes par kilo d'une solution titrée à 15 o/o. Nous notons, immédiatement après l'injection, des phénomènes convulsifs qui durent 3 minutes, puis l'animal tombe dans un état de prostration complète et meurt 7 minutes après.

E) *Voie cérébrale.* — *Expérience XXI* (Personnelle). — Lapin : Poids 2 k. 860. On injecte dans le cerveau 0,22 centimètres cubes contenant 6 milligrammes de sel neutre de soude. L'animal meurt au bout de 27 minutes avec des contractions cloniques, du trismus, de l'opisthotonos et un tableau d'intoxication tel qu'il fait penser à l'intoxication par des doses moyennes de strychnine.

Tel est le résumé succinct des expériences principales faites avec les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. Les résultats variés de cette étude expérimentale fournissent des conclusions que nous allons discuter en serrant de près les phénomènes observés et en les commentant.

Tout d'abord, faisons remarquer que la dose toxique varie suivant l'individualité de l'animal, la concentration du sel injecté et la rapidité de l'injection. Nous avons vu, en effet (Expériences XII, XIII, XIV d'une part, et expériences XIX et XX d'autre part), combien la toxicité était plus grande avec les solutions titrées à 15 o/o et les phénomènes amenant la mort, plus rapides, qu'avec la deuxième solution titrée à 3 o/o. Alors que dans les expériences XII, XIII et XVI, l'animal meurt en quinze et vingt-une

minutes, dans les expériences XIX et XX, l'animal meurt en 5 minutes, 7 minutes au maximum.

D'autre part, nous avons observé que si l'on vient à ralentir l'injection de façon à faire pénétrer un centimètre cube en 10 minutes, la dose mortelle s'élève jusqu'à 65, 70 milligrammes de sel de soude par kilogramme.

Quant à ce qui est de l'individualité de l'animal, nous n'en dirons rien, sinon qu'elle est presque entièrement dénuée d'intérêt dans le cas particulier. Il reste en effet acquis dans l'étude des phénomènes toxicologiques que les différentes espèces réagissent différemment au même poison.

D'autres considérations plus importantes découlent de l'expérimentation qui précède. Si nous étudions de près les phénomènes observés suivant les doses introduites dans l'animal, nous remarquons que ce dernier succombe avec une dose de 50 milligrammes de sel neutre de soude par kilog ; si nous diminuons cette dose, pour tomber à 45 milligrammes, nous sommes frappé de constater que, non seulement l'animal ne meurt pas, mais encore, qu'il accuse, au bout de deux ou trois jours une augmentation de poids notable (Expérience XV). Il existe donc un écart très faible entre la dose rapidement mortelle et celle compatible avec la survie. C'est là un fait, assez exceptionnel dans l'histoire des poisons, pour que nous le signalions.

C'est par les voies circulatoire et intra-cérébrale que les animaux nous ont paru succomber le plus

rapidement ; les injections péritonéales et sous-cutanées n'ont amené la mort qu'à des doses beaucoup plus fortes : 200 milligrammes d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate neutre de soude, dans le péritoine, par kilogramme de cobaye, provoquent la mort au bout des 12 heures (Ex. XI) ; sous la peau, 2 grammes et 2 gr. 25 ont été nécessaires. Chez le lapin, la dose mortelle sous-cutanée fut de 2 gr. 50 à 3 grammes par kilogramme.

Quant à l'administration des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique par la voie buccale, malgré des doses énormes, elle n'a amené la mort que dans un cas (Exp. IV). Les expériences I, II où deux lapins traités successivement, ingérèrent respectivement 10 grammes et 21 grammes de sel neutre de soude et de sel de chaux acide, sont absolument démonstratives. Aucun phénomène morbide n'apparut. Même quelques-uns de ces animaux présentèrent 4 ou 5 jours après ces expériences une augmentation de poids notable.

Dans l'expérience IV, il s'agit d'un cobaye qui mourut une dizaine d'heures après l'ingestion du sel. La dose avait été de 9 g. 5 de sel neutre de soude. L'autopsie révéla une exsudation séreuse intestinale abondante, analogue à celle que provoquent les ingestions salines très concentrées.

En résumé, les doses toxiques de l'acide anhydro-oxyméthylène-disphosphorique sont donc variables et dépendent de la voie par laquelle on l'introduit dans l'organisme. Nos expériences nous ont conduit

aux chiffres suivants : Pour tuer un kilogramme d'animal, il faut, en chiffres ronds : 50 milligrammes par la voie intra-veineuse, 200 milligrammes par la voie péritonéale, 2.500 milligrammes par la voie sous-cutanée et enfin 9.500 milligrammes par la voie gastrique.

Cette variabilité dans les chiffres des doses toxiques n'a rien qui doive surprendre l'expérimentateur. Il est du domaine courant, en effet, qu'une substance quelconque douée d'activité, présente son minimum d'intensité par la voie buccale. La voie intra-vasculaire vient au premier plan, mais présente, elle aussi, des degrés de toxicité divers, suivant le vaisseau par où est introduite la substance médicamenteuse. Roger, injectant à des animaux une solution diluée de certains alcaloïdes, tels que la morphine, la strychnine, l'atropine, la vératrine, etc., tantôt dans la veine porte, tantôt dans une veine de la grande circulation, a vu que la toxicité était deux fois moins forte dans le premier cas que dans le second. Le foie arrête donc les poisons introduits dans l'organisme, en formant avec eux des composés fixes.

Si nous avons relaté les expériences et les conclusions de Roger, c'est que nous allons voir ce qu'elles ont de particulièrement intéressant dans le cas de l'acide anhydro-oxyméthylène-disphosphorique.

Nous nous sommes demandé, en effet, le pourquoi de cette différence des doses toxiques suivant la voie d'introduction choisie. Pourquoi cette substance,

administrée par les voies digestives est-elle en quelque sorte dépourvue de toxicité (il faudrait environ 500 grammes chez l'homme de poids moyen pour provoquer la mort) alors qu'il suffit de doses relativement faibles par voie circulatoire, pour que l'animal succombe ?

Or, au nombre des hypothèses émises, nous ne saurions invoquer ici l'action d'arrêt du foie, puisque l'injection dans la veine mésentérique du sel neutre de soude de l'acide, a produit l'effet mortel aussi rapidement et aux mêmes doses que l'injection dans la circulation générale (Cf. Expérience XVII, où un lapin, succombe en deux minutes après une injection de 60 milligrammes par kilo).

Y a-t-il donc décomposition de la substance active, dans les voies digestives, par les ferments protéolytiques, analogue à celle produite pour les venins de serpents, pour les poisons végétaux d'origine albuminoïde et pour la plupart des toxines microbiennes ?

Cette hypothèse non plus ne peut être admise, les recherches poursuivies par MM. Gilbert et Posternak ayant montré l'action nulle de ces diastases *in vitro* sur l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. Comme nous le verrons plus loin (Chap. III), l'absorption par la voie digestive et l'introduction consécutive dans l'économie de cet acide et de ses sels a été cependant mise hors de doute par l'étude précise du bilan nutritif, chez l'homme mis au régime fixe et défini. Cette étude nous montrera l'exagération des échanges nutritifs, plus spéciale-

ment *des échanges azotés*, sous l'influence de l'administration par la bouche de doses même faibles de l'acide et de ses sels.

Quoiqu'il en soit, s'il n'y a point décomposition par les ferments protéolytiques dans le tube digestif, il nous semble légitime d'admettre, avec MM. Gilbert et Lippmann, l'hypothèse d'un processus de transformation, sous l'action de l'épithélium intestinal.

Si cette action est réelle, l'épithélium jouerait vis-à-vis de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique et de ses sels, un rôle analogue à celui qui lui fut attribué vis-à-vis des peptones : rôle de transformation du produit nocif en composés inoffensifs. L'épithélium intestinal exercerait ainsi une influence des plus considérables sur les matières alimentaires en général, résultat probable de l'adaptation de l'homme et des animaux aux conditions d'alimentation qui leur furent imposées. L'homme absorbe, journellement, en effet, quantité de produits empruntés au règne végétal tels que graines de céréales, de légumineuses, tubercules, rhizomes, etc., dont la richesse en acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique est considérable (1).

C'est donc, vraisemblablement au niveau de l'épithélium intestinal que s'opérerait le premier stade de l'évolution de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, évolution qui se termine comme celle de

1. Gilbert et Lippmann, (*l. c.*).

toutes les substances phospho-organiques d'origine alimentaire par la formation d'acide phosphorique inorganique éliminé dans les excréta.

Pour terminer, nous ferons remarquer que la capacité cellulaire intestinale de transformation a des limites et qu'il peut se produire parfois — quand on fait ingérer, par exemple, une solution saline très concentrée — une impuissance fonctionnelle de la cellule, se traduisant par un flux diarrhéique assez intense. Il s'établit vraisemblablement un courant exosmotique tendant à ramener le contenu intestinal, par trop concentré en isotonie avec le sang. Les déjections intestinales éliminent ainsi, grâce à ce mécanisme de défense, tout ou partie du principe actif ingéré (Expér. IV).

Nous nous sommes demandé, à la suite de cette étude expérimentale, comment agissait l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique et ses sels. Aussitôt la dose mortelle atteinte, nous avons toujours noté chez l'animal une dyspnée progressivement croissante, des mouvements convulsifs toniques, puis cloniques, d'une durée plus ou moins longue, une tétanisation généralisée à tout le corps ; la mort survient enfin, après ce dernier stade. Nous n'avons point observé de paralysie ; la sensibilité générale a été conservée jusqu'à la fin ; le réflexe palpébral, en aucun cas, n'a été aboli. A l'autopsie, nous avons trouvé, dans la majorité des cas, un cœur en diastole et une congestion assez intense des viscères, en particulier de l'intestin grêle : quelquefois les reins, l'uté-

rus ou les ovaires furent trouvés légèrement hyperhémisés. En aucun cas, nous n'avons rien remarqué de particulier du côté du cerveau et de la moelle.

Que conclure de ces faits? L'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique agit-il comme poison nerveux? Quel est le mécanisme exact du processus amenant la mort? Ce n'est pas à nous de l'expliquer. Une chose cependant nous paraît prouvée, c'est que l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique n'est point un poison cellulaire. D'expériences faites en commun avec le docteur Lippmann sur différents milieux de culture (*Eberth*, *Koch*, *Penicilium glaucum*) additionnés de sels de l'acide, nous pouvons conclure que ce produit n'agit en aucune façon nocive sur la cellule. La vitalité et le développement de ces bacilles ne furent, en effet, aucunement entravés.

Nous avons tenu à indiquer par le menu toutes les expériences entreprises sur la toxicité de l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique et de ses sels, suivant les différents modes d'absorption; il n'est pas inutile, en effet, que le médecin connaisse toutes les propriétés du corps qu'il emploie en thérapeutique; ne savons-nous pas d'ailleurs que, la plupart du temps, l'efficacité d'un principe est en raison directe de sa toxicité?

Dans le cas particulier, pratiquement, l'emploi de l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique est d'une innocuité absolue, étant donné son mode d'absorption d'une part et d'autre part, les doses faibles administrées.

CHAPITRE III

Etude thérapeutique et clinique. Posologie Différents sels. Emploi.

Lorsqu'on administre par la voie buccale des doses même faibles de sels de l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique, on constate une augmentation de l'azote éliminé. Cette excrétion plus grande de l'azote est moins en rapport avec la quantité du principe phosphoré absorbé qu'avec l'état de nutrition antérieure de l'organisme.

C'est ainsi que chez un homme en suralimentation depuis quelques jours, l'acide anhydro-oxy-méthylène-diphosphorique pris à la dose de 1 gr. 14 de sel acide de chaux par jour et pendant une période de cinq jours, a fait désassimiler un excès de 8 gr. 72 d'azote, comparativement à une période préliminaire de la même durée.

Chez un homme dont l'alimentation était insuffisante depuis une quinzaine de jours, l'azote éliminé en trop s'éleva à 2 gr. 40 en cinq jours sous l'influence d'une dose journalière de 1 gr. 9.

Enfin, chez un tuberculeux très amaigri, dont la nutrition était évidemment en souffrance depuis une époque déjà éloignée, une dose journalière de 1 gr. 5

ne produit aucune exagération de l'azote éliminé. L'on sait, d'après les expériences de Schöndorff (1), que le degré des échanges azotés de l'organisme ne dépend pas de la richesse en albumine du courant nutritif intermédiaire, mais de l'état antérieur de la nutrition des cellules et des tissus : il est donc de toute évidence que l'exagération de l'élimination de l'azote sous l'influence de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, n'est pas le résultat d'un processus pathologique, mais la conséquence d'une excitation de la nutrition normale des tissus.

MM. Gilbert et Posternak (2), à qui nous empruntons le détail de cette expérimentation, relatent l'essai suivant : pendant cinq jours consécutifs, l'un d'eux se mit au régime fixe et constata, au bout de ce laps de temps, une perte de 3 gr. 49 d'azote et de 0 gr. 927 d'acide phosphorique. Continuant ensuite le même régime, mais y ajoutant pendant cinq jours 1 gr. 9 d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux (1 gramme d'acide phosphorique), il observa, en établissant le nouveau bilan nutritif, une déperdition plus grande d'azote (5 gr. 89) mais une *réten*tion de 0 gr. 606 d'acide phosphorique. Cette déperdition d'azote, observée, est, encore une fois, constante dans tous les cas étudiés expérimentalement : quant au fait nouveau apporté, la *réten*tion de 0 gr. 606 d'acide phosphorique, elle est assez impor-

1. Schöndorff. *Pflüger's. Arch.* T, LIV, 1893.

2. Gilbert et Posternak (*loc cit*). Page 43.

tante pour que nous y insistions quelque peu : l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique restitua ainsi à l'organisme une partie des réserves phosphorées dépensées.

Ces deux phénomènes physiologiques : apport de matériaux phosphorés à l'organisme et excitation des échanges nutritifs vont se traduire chez l'individu en expérience par les faits suivants, qui, du reste, ont été toujours observés : exagération de l'appétit et sensation de bien-être, élévation du poids, augmentation des forces, mesurée au dynamomètre (surtout si, au lieu de se tenir à un régime fixe, l'individu s'alimente à sa guise), enfin, amélioration de l'état du sang.

Ces conclusions d'ordre physiologique, qu'il était nécessaire de citer, nous ont guidé dans l'étude de l'action thérapeutique de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

Deux écueils étaient à éviter dans cette étude thérapeutique : l'expérimentation sur des malades, ou trop gravement atteints, ou présentant des affections par trop bénignes, dont la guérison était assurée par avance. Dans le premier cas, on nous eût objecté avec raison que nous voulions faire jouer au médicament le rôle de panacée universelle ; dans le second, que la *natura medicatrix* seule avait fait tous les frais de la guérison.

En effet, l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique n'est pas un médicament à action élective.

C'est un médicament d'ordre général et nous venons de voir qu'il avait un double mode d'action bien déterminé jouant : 1^o) un rôle purement alimentaire par son origine et sa richesse exceptionnelle en phosphore assimilable, relevant ainsi le taux des échanges phosphorés de l'organisme : 2^o) un rôle pharmacodynamique puissant, excitateur de la nutrition générale des tissus.

De ce qu'il s'adresse à l'organisme en général, il nous a fallu faire un choix aussi judicieux que méticuleux des nombreux cas où nous l'avons expérimenté. Les malades observés par nous ont été suivis au jour le jour afin de noter constamment l'évolution des symptômes de leurs lésions et l'influence du produit ; nous avons, en outre, comme terme de comparaison, des malades similaires qui ne recevaient pas la même médication.

Utilisant, d'une part, sa richesse en phosphore, nous l'avons administré à des malades présentant, pour une raison ou pour une autre, une assimilation défectueuse du phosphore alimentaire (rachitisme, troubles de la croissance) ou subissant un excès de pertes en phosphore de l'organisme, au cours de processus pathologiques ou physiologiques (tuberculose, troubles de la grossesse, de l'allaitement).

D'autre part, mettant à profit ses fonctions pharmacodynamiques, nous l'avons donné à deux catégories de malades bien nettement divisés : soit pour permettre à l'organisme de lutter plus efficacement contre une infection menaçante en soutenant l'état

général, par conséquent en augmentant la résistance, soit dans le but de secouer l'économie de sa torpeur et de lui permettre de se relever rapidement (convalescences de maladies graves, principalement infectieuses; anémies et chloroses; tuberculose pulmonaire; enfin, neurasthénies d'origine multiple).

Nous avons employé dans nos recherches cliniques un produit technique composé de l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie et de petites quantités de sels de manganèse. Ce produit se présente sous forme d'une poudre blanche, inodore, de saveur légèrement acide, presque complètement soluble dans H²O distillée.

Ayant expérimenté sur nous-même, nous avons constaté l'innocuité absolue du médicament, aux doses de 1 et 2 grammes par 24 heures. Nous nous sommes arrêté à l'emploi de ces doses et nous avons donné à l'homme adulte de 1 gramme à 1 gr. 50 par jour, par prise de 50 centigrammes, soit en cachets, soit en comprimés. La dose de 2 grammes n'a été atteinte que dans les cas particulièrement graves, chez des malades présentant une adynamie considérable, et chez qui nous voulions activer d'une façon aussi brusque qu'énergique les échanges nutritifs de l'organisme.

Nous avons, pour éviter les accoutumances, alterné les périodes de traitement avec des périodes de repos et prescrit le médicament pendant une semaine sur deux.

CONVALESCENCES. — Nos essais ont tout d'abord porté sur les convalescences des maladies graves, infectieuses (fièvre typhoïde, pneumonie, grippe, entérite chronique avec phénomènes neurasthéniques, etc.). Dans tous ces cas, les résultats ont été non seulement satisfaisants, mais encore remarquables. Tantôt, comme dans l'observation I, il s'agit d'une femme de 50 ans, atteinte d'une grippe à prédominance, thoracique, et qui, la phase aiguë de sa maladie terminée, faisait à grand peine, malgré les toniques, les frais d'une lente et fatigante convalescence. Très faible, fatiguée au moindre effort, se plaignant de migraines, d'insomnie, d'anorexie, d'idées tristes, on prescrivit alors 1 gr. 50 par jour du produit phosphoré. *Quatre jours après*, l'appétit était redevenu normal, chassant du même coup toute mélancolie et, peu à peu, reprenaient le sommeil et l'énergie musculaire. Le traitement, continué à la dose d'un gramme par 24 heures, amenait la malade à la guérison très rapidement. Tantôt (Obs. III), c'est un pleurétique qui ne retira qu'un bénéfice très léger de la thoracentèse et dont les symptômes généraux ne s'amendèrent pas (hyperthermie, céphalée, insomnie, anorexie). Mis au traitement par le produit phosphoré (2 grammes par 24 heures) quatre jours après la thoracentèse, on constata la disparition rapide de tous ces symptômes ; la fièvre céda peu à peu, descendant le troisième jour à 37°5, le taux de l'urine s'éleva, la céphalée et l'insomnie disparurent. A la fin du mois, la médication

était interrompue, le malade étant complètement guéri.

Nous ne pouvons ici multiplier les observations, mais l'impression générale qui se dégage des cas nombreux de convalescences où nous avons prescrit l'anhydro-oxyméthylène diphosphate acide de chaux et de magnésie, est celle d'une guérison à marche rapide, hâtée en quelque sorte ; le produit phosphoré semble secouer l'organisme de sa torpeur, excite ses échanges nutritifs, force le malade à s'alimenter davantage et l'aide par conséquent à lui donner la victoire dans sa lutte contre l'affection. Nous le répétons, dans les grippez, particulièrement, où la convalescence est languissante, fatigante, l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique a donné d'excellents résultats en en abrégant singulièrement la durée.

CHLOROSE ET ANÉMIE. — Deux cas, signalés aux observations II et V, de convalescence chez une malade présentant un ulcus stomacal avec hématomèses fréquentes, et chez un rhumatisant, tous deux anémiés et accusant un teint blafard caractéristique, nous ayant donné un plein succès, nous avons eu l'idée, corrélativement, d'administrer les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique dans les cas où il y avait diminution de la richesse et de la valeur globulaire du sang, c'est-à-dire dans la chlorose et l'anémie.

Nous obtinmes des résultats encourageants, sans que la médication toutefois ait conduit les malades à la guérison absolue ; et néanmoins,

ces résultats furent constants, et l'amélioration de l'état général de l'organisme, et la rétrocession de la plupart des phénomènes morbides observés furent le fait de la médication par le produit phosphoré. Telle la malade qui fait le sujet de l'observation VII : nettement chlorotique, avec teint jaune verdâtre, céphalalgies fréquentes, vertiges, éblouissements, souffle vasculaire, hypertension artérielle, leucorrhée abondante, et surtout richesse et valeur globulaires insuffisantes $\left(\begin{array}{l} \text{Gr. R. } 3.480.000 \\ \text{G. } \quad \quad 0,39 \end{array} \right)$; elle fut considérablement améliorée par l'emploi des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. L'examen hématologique permit de constater, au bout de quelques jours, une augmentation appréciable du nombre des globules rouges et de la valeur globulaire, l'appétit et le poids total s'accrurent, les forces musculaires augmentèrent, les vertiges et la leucorrhée disparurent ; les bruits de souffle vasculaire, seuls, persistèrent. Les effets de la médication n'en furent pas moins très remarquables, étant donnée, à l'heure actuelle, l'ignorance presque complète dans laquelle nous nous trouvons en présence de la pathogénie de la chlorose. Et il ne peut entrer dans notre esprit d'employer l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, en tant que médicament spécifique. Les produits employés, en effet, bien qu'impurs, ne contiennent que des traces infinitésimales de fer, trop minimes pour expliquer l'action bienfaisante de la médication. Les bons résultats observés tiennent

évidemment à l'excitation apportée à la nutrition de l'organisme en général et à l'augmentation de l'appétit.

TUBERCULOSE PULMONAIRE. — Nous avons étudié l'emploi des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique à toutes les périodes de la tuberculose pulmonaire chronique. Là, comme dans la chlorose, nous n'espérons en aucune sorte voir le médicament agir comme spécifique de cette affection. Mais nous avons pensé, d'accord en cela avec les méthodes thérapeutiques employées actuellement dans le traitement de la tuberculose (hygiène, suralimentation), pouvoir aider puissamment à la guérison en favorisant le plus possible la suralimentation. C'est ce but qui nous a guidé, et les résultats furent véritablement heureux; dans quelques cas même (tuberculose à la période cavitaire), ils furent des plus nets étant donné l'état des lésions. Résumant ici l'ensemble de nos observations, nous ferons remarquer, que nous avons obtenu des résultats constants à la période initiale; la guérison fut complète et définitive dans la plupart des cas; dans d'autres l'on nota une amélioration très marquée avec retour progressif à l'état normal.

Telle l'histoire du malade qui fait l'objet de l'observation XX. Présentant des antécédents héréditaires et collatéraux nettement tuberculeux, ce malade, M..., 31 ans, entre à l'hôpital Broussais, avec une induration du sommet droit et diminution du murmure vésiculaire. Ce qui domine chez lui,

c'est son abattement extrême. Le sommeil est léger et fugitif, entrecoupé de cauchemars.

Soumis au traitement, le malade voit, en quelques jours son appétit s'exagérer en même temps que ses fonctions digestives se régularisent; de plus le sommeil reparaît et le dynamomètre accuse une augmentation très marquée de l'énergie musculaire.

Le moral devient meilleur, le murmure vésiculaire redevient perceptible, mais il persiste de la submatité au sommet droit. Revu un mois après le début du traitement, l'on note, avec une augmentation de poids de 2 k. 500, une disparition totale des lésions pulmonaires.

Dans une autre observation (XXIII), le processus conduisant la malade à la guérison est le même. On note d'abord une exagération de l'appétit, rapide et très remarquée du malade, puis la régularisation du sommeil, l'élévation du nombre des globules rouges, l'augmentation du poids, l'accroissement de l'énergie physique et morale. En outre, l'auscultation des poumons dénote une disparition progressive des lésions et l'atténuation des signes sthétoscopiques.

Chez les tuberculeux du second degré, les effets de la médication furent aussi marqués, mais moins rapides. Et néanmoins, presque toujours, nous avons observé une cicatrisation complète des accidents pulmonaires et un état général satisfaisant. Un des malades observés, entre autres, présenta une sensibilité toute spéciale au traitement phosphoré (Observation XXV, citée par MM. Gilbert et Lippmann):

Le nommé J..., vingt-huit ans, employé du chemin de fer de l'Est, reconnu tuberculeux en mai 1902, à Strasbourg, se présente le 20 septembre 1902 à la consultation de Beaujon.

Craquements nombreux au sommet droit, en arrière ; diarrhée rebelle persistant depuis 6 semaines ; mauvais appétit ; état général très peu satisfaisant. Poids 61 kilogrammes.

Quinze jours après l'institution du traitement (1 gramme par jour) l'appétit était revenu, la diarrhée avait cessé. Pesé au bout d'un mois, le malade constatait une augmentation de 2 kilog. 500.

Revu en novembre, l'on ne constate plus de craquements au sommet ; il reste une légère submatité avec souffle expiratoire. Actuellement (avril 1903), ce souffle a disparu ; il persiste encore une très légère submatité. Poids : 65 kilogrammes.

Les observations XXIV, XXVI sont aussi concluantes ; plusieurs autres malades, tuberculeux du second degré également, offrirent un temps d'arrêt, très net, dans la marche de leurs lésions pulmonaires ; ce temps d'arrêt, nous ne pouvons vraisemblablement l'attribuer qu'à la défense énergique apportée contre l'infection par un organisme en suralimentation.

A la troisième période, les succès furent plus rares ; deux tuberculeux cavitaires ne furent nullement améliorés par la médication ; un troisième mourut en un mois. En revanche, un cas véritablement remarquable, au point de vue de l'action indéniable, nettement

favorable, procurée par les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, mérite d'être signalé (1) (Observation XXIX).

Il s'agit d'une tuberculeuse cavitaire, présentant aux deux sommets, en avant, des râles sous-crépitants fins et de gros râles sous-crépitants, avec souffle caveux à la face sus-épineuse gauche P oids : 46 kilogrammes). Traitée d'abord par des injections de cacodylate de soude, elle n'en avait obtenu aucune amélioration : l'appétit était supprimé, le sommeil agité, l'amaigrissement considérable, le taux des urines abaissé (400 à 500 grammes). Mise au traitement par les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique (1 gr. par jour), on constatait, un mois après, que l'appétit était réapparu, que le sommeil redevenait calme et que la malade avait augmenté d'un kilogramme. Quatre mois après le début du traitement, un changement notable était intervenu dans les symptômes pulmonaires : disparition de gros râles sous-crépitants ; submatité remplaçant la matité ; seul persistait le souffle caveux ; au sommet droit, les râles fins se faisaient plus rares. Peu à peu, le processus se limita, les lésions se cicatrisèrent et la sclérose remplaça l'infiltration et la fonte du parenchyme.

Au bout de six mois de traitement, la malade reprenait ses occupations : la fosse sous-claviculaire

1. La malade qui fait l'objet de cette observation, infirmière à l'hôpital Broussais, a pu être suivie par nous, pour ainsi dire, au jour le jour.

était le siège d'une forte dépression, l'auscultation y décelait un souffle rude, mais tout râle avait disparu.

Dans un autre cas, un jeune homme de seize ans, tuberculeux au troisième degré, avec formation de cavernes, vit, après l'administration du composé phosphoré, se produire un temps d'arrêt notable — ce dernier durant depuis un an — dans la marche jusque-là progressive et continue des accidents, la suralimentation, qui avait été abandonnée par le malade, fut aisément reprise, si bien qu'au bout d'un mois, le poids augmentait d'un kilogramme.

« De l'exposé de l'action thérapeutique du produit phosphoré dans la tuberculose pulmonaire, il ressort cette notion, fondamentale et capitale : l'accélération, sous l'influence de ces sels de la nutrition, et, secondairement, la possibilité, sans fatigue, d'une active suralimentation. Or, la base de la cure de la tuberculose n'est-elle point, avec une hygiène sévère, la suralimentation sous toutes ses formes ? L'on ne peut donc laisser inaperçu un principe capable d'aider aussi puissamment à la réalisation de ces conditions essentielles » (1).

NEURASTHÉNIE. — Dans plusieurs cas signalés plus haut ou cités aux observations, nous avons remarqué que l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique avait une action des plus vives sur le système

1. Gilbert et Lippmann, *loc. cit.*

nerveux. Aux déprimés, aux asthénisés, aux abouliques, aux mélancoliques, il n'avait pas peu contribué à donner — et cela très rapidement — une vigueur et une énergie intellectuelles plus vives, se manifestant par un changement dans l'état psychique : la gaieté succédait à la tristesse, une sensation de bien-être, d'énergie physique et morale, à la dépression, même intense. L'étude de ces faits nous incitait naturellement à essayer le produit phosphoré dans les névroses en général et dans les différentes variétés de neurasthénie, en particulier. Et, dans la majorité des cas — surtout dans les neurasthénies — nous enregistrâmes de multiples succès, sans qu'on pût en aucune sorte, mettre sur le compte de la suggestion pure et simple une efficacité due seulement au médicament. Nous nous sommes même adressé à différents malades, qui, par état d'esprit, ou en raison de leur névrose, étaient plutôt enclins à nier le bénéfice de toute action thérapeutique qu'elle qu'elle fût. (Observation XXX et suivantes).

L'un d'eux (Observation XXXIV), candidat à l'agrégation des lettres, qui depuis plusieurs mois, accusait un épuisement profond du système nerveux, par suite de surmenage intellectuel (vertiges, éblouissements, insomnie, aboulie, anorexie, pertes séminales) et qui, durant plusieurs heures par jour, était obligé, à la suite de cette dépression nerveuse, de garder le lit, ressentit d'une façon remarquablement nette, les effets du médicament. Il fut mis au traite-

ment, à la dose de 1 gramme par jour, en deux cachets de 50 centigrammes avant chaque repas, pendant cinq jours avec repos et reprise du médicament et nouvelle période de repos consécutif pendant trois jours. Dès le dixième jour, sentant une amélioration manifeste du côté du système nerveux (disparition des vertiges, sommeil régulier, phénomènes de compréhension plus faciles), il se mit de lui-même à prendre 3 et 4 cachets par jour, ce qui porta la dose à 2 grammes. L'appétit qui était, nous l'avons dit, presque disparu, avant toute médication, était revenu, très intense, les forces avaient augmenté très considérablement, et en l'espace d'un mois à peine, il accusait une augmentation de poids de 900 grammes.

Dans ces cas, comme dans tous les autres, où nous avons administré l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, nous avons toujours observé un changement notable des idées et surtout un relèvement de l'énergie morale et physique, constaté par le malade lui-même. Le travail intellectuel redevenait facile et le sujet pouvait concentrer et soutenir son attention. Puis, s'atténuaient les symptômes prédominants : tantôt l'insomnie et la céphalalgie, tantôt la fatigue musculaire et l'aboulie, tantôt enfin les symptômes dyspnéiques, ou dyspeptiques. Les idées fixes, persistantes, ont même rétrocedé, dans plusieurs cas (V. observation XXX).

Dans une autre classe de neurasthéniques, les individus chez qui la syphilis provoqua des troubles

nerveux, la maladie paraît être la résultante de deux facteurs combinés : troubles d'ordre purement moral et psychique, auxquels viennent s'ajouter une asthénie très réelle, une anémie marquée, due non pas seulement à l'infection spécifique, mais encore au traitement débilisant mis en œuvre. Dans ces cas, les anhydro-oxyméthylène-diphosphates donnèrent des résultats des plus satisfaisants :

Dans un premier cas, très complexe, car, à l'infection syphilitique et à l'anémie, chez une jeune femme de 24 ans, se joignaient une entérite contractée aux colonies et des symptômes de tuberculose pulmonaire au premier degré, nous avons assisté, en trois mois, à une véritable métamorphose. L'appétit, autrefois supprimé, était revenu même exagéré, le poids était augmenté de 2 kilog. 100, le taux des globules rouges, était élevé de plus d'un million, les lésions pulmonaires disparaissaient peu à peu, enfin l'asthénie, la mélancolie, la migraine, l'insomnie avaient cessé totalement.

Un second cas concerne un homme de 28 ans, syphilitique depuis un an et demi, chez lequel l'apparition de plaques muqueuses dans la gorge et les fosses-nasales détermina une neurasthénie intense. Chez ce malade encore, l'institution de la médication phosphorée, après une cure mercurienne, exerça sur l'état physique et surtout moral, une influence aussi heureuse qu'incontestable (1).

1. Cité par MM. Gilbert et Lippmann, (*l. c.*).

A côté de ces succès, l'emploi du médicament dans d'autres affections du système nerveux (paralysie générale, hystérie) (V. Obs. XL) ne nous a donné aucun résultat appréciable.

DÉBILITÉ CONSTITUTIONNELLE. — TROUBLES DE LA CROISSANCE. — RACHITISME. — DYSCRASIES OSSEUSES. — Dans tous ces cas, où le médicament a surtout agi par son apport en matériaux phosphorés à l'organisme, les résultats furent satisfaisants (Obs. XVII, XVIII, XIX). Deux petits malades, traités au sanatorium de Cap-Breton pour une ostéomyélite du tibia, virent au bout d'un mois et demi de traitement leurs trajets fistuleux diminuer de longueur et finir par se combler. Plusieurs enfants débiles ou rachitiques durent à l'emploi des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, d'évoluer normalement, et atteignirent assez rapidement le poids et la vitalité organique de sujets du même âge.

POSOLOGIE

Nous serons bref, en ce qui concerne la posologie des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. Chez l'adulte, comme nous l'avons exposé plus haut, nous avons donné l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie à la dose de 1 gramme par jour en moyenne. Cette dose peut être dépassée et atteindre 2 grammes.

Chez l'enfant, nous avons employé l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate neutre de soude à la

dose de 10 à 50 centigrammes par 24 heures, dans du lait tiède.

Nous avons signalé au chapitre II de cette seconde partie l'impossibilité d'administrer le produit par la voie hypodermique, l'injection déterminant un œdème inflammatoire des tissus aboutissant assez rapidement à la nécrose (Voir chap. II. Expérience V).

Nous ajouterons, pour terminer, que nous n'avons jamais observé, dans les différents cas traités, tant en ville qu'à l'hôpital, d'excitation génitale analogue à celle que produisent les glycéro-phosphates.

Nous n'avons eu également à signaler aucun phénomène d'intolérance, ni aucun trouble gastro-intestinal ; même dans plusieurs cas de dyspepsie hyperpeptique ou d'entéocolite muco-membraneuse, nous avons constaté une amélioration des symptômes fonctionnels (V. Observat. IV).

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(MM. Gilbert et Lippmann).

(Grippe. — Convalescence).

Femme de 70 ans, diabétique, entre à l'hôpital Broussais pour grippe, à température élevée (prédominance thoracique). Les symptômes accusés de bronchite avaient nécessité un séjour au lit de 10 jours, au bout desquels la malade, autorisée à se lever quelques heures dans la journée, faisait à grande peine les frais d'une lente et fatigante convalescence, avec faiblesse musculaire, fatigue au moindre effort, migraines, insomnie, anorexie, idées tristes. Après sept jours de traitement ordinaire par les toniques, lesquels n'avaient amené qu'une bien faible amélioration, l'on prescrit 1 gr. 1/2 par jour du produit phosphoré. Quatre jours après, l'appétit était redevenu normal, chassant du même coup toute mélancolie et, peu à peu, reprenaient le sommeil et l'énergie musculaire. La dose est alors descendue à 1 gramme par jour et le traitement, continué avec alternatives de repos, est définitivement abandonné au bout d'un mois.

OBSERVATION II (Personnelle).

(Convalescence d'anémie consécutive à une hémorrhagie d'ulcus stomacal).

G... Mélanie, domestique, 28 ans, entre à l'hôpital Broussais, le 16 mars 1903, salle Gübler, n° 14. Elle a eu, deux mois avant son entrée, un flux hémorrhagique menstruel très intense et depuis 3 ou 4 jours, quatre hématémèses successives, très abondantes, consécutives à un ulcus stomacal. Ces hémorrhagies ont donné aux téguments un teint blafard caractéristique. La peau du visage est uniformément pâle, avec quelques tons jaune paille autour des sillons naso-labiaux ; les muqueuses sont décolorées. Le poulx bondissant, dépressible, a une tension au sphygmomanomètre de 19. Les vaisseaux du cou, non animés de battements, font entendre un bruit de rouet très intense. A l'auscultation du cœur, on note un bruit de souffle systolique très net, à la base, au niveau du deuxième espace intercostal droit. Ce bruit de souffle est anorganique.

La malade est dans un état de torpeur dont il est difficile de la tirer. Elle se plaint d'éblouissements, de bourdonnements d'oreille. Les réflexes patellaires sont diminués.

On la met au régime lacté et aux œufs crus pendant trois jours, puis son urine des 24 heures (du 19 au 20 mars 1903), est examinée :

Volume : 1.460 centimètres cubes.

Réaction : acide.

Densité : 1.014.

Acide phosphorique : 2 gr. 22.

Azote total : 10 gr. 80.

L'examen de son sang, fait à la même date (21 mars) donnait :

G. R. 3.371.000. (Hayem).

G. 0,25.

Elle accusait un poids de 50 k. 200, et l'examen dynamométrique nous donnait :

M. D. 27.

M. G. 24.

T. 22 1/2.

On la mit alors au traitement et on lui prescrivit par 24 heures trois cachets d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie dosés à 50 centigrammes chaque (soit 1 gr. 50 par jour).

L'examen de ses urines, de son sang, de ses forces au dynamomètre et de son poids nous ont donné successivement :
22 mars. — (Après 2 jours de traitement).

Urines des 24 heures :

Coloration: jaune pâle.

Réaction: acide.

Volume : 1810.

Densité : 1013.

Acide phosphorique : 2 gr. 66.

Azote total : 13 gr. 57.

3 avril. — Examen du sang.

G. R. 4.313.000 (Hayem)

G. 0,257

Poids : 50 k. 800

} Dynamomètre { M. D. 27
M. G. 27
T. 22 1/2

17 avril. — Examen du sang.

G. R. 4.891.800 (Hayem).

G. 0,347.

26 avril. — Examen du sang.

G. R. 4.890.000.

G. 0,479.

M. D. 28

Dynamomètre M. G. 27

T. 24

Tension artérielle : 15-16.

La malade, qui, depuis le début du traitement, avait senti une amélioration très nette de son état général, vit tour à tour s'atténuer tous ses symptômes. Les vertiges et les éblouissements disparurent. Les forces revinrent et les téguments reprirent leur teinte normale, avec persistance cependant de quelques tons cireux autour des ailes du nez. Elle quittait le service le 26 avril et accusait un poids de 51 kilog.

OBSERVATION III

(MM. Gilbert et Lippmann).

(Convalescence de pleurésie avec épanchement).

F..., mineur 26 ans, entré le 14 mars 1903, dans notre service de l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 4, pour un point pleurétique du côté gauche datant de deux mois.

Malgré l'absence de tout antécédent héréditaire, quelques signes stéthoscopiques au sommet gauche affirment l'origine bacillaire de l'épanchement pleural. Celui-ci est d'ailleurs peu abondant. Le malade est soumis au régime lacté et à la digi-

tale. Malgré la diurèse, l'épanchement reste stationnaire et l'état général est toujours fort peu satisfaisant. La faiblesse musculaire, en effet, est très accusée : l'on note de l'anorexie et une apathie marquée.

Un mois durant, le malade reste alité. Enfin, le 5 avril un léger mieux se fait sentir, lorsque brusquement, le 10 avril, éclate à nouveau un point de côté violent, la température monte de 37°8 à 38°8 et 39°, de la dyspnée apparaît, le taux des urines s'abaisse et le niveau du liquide atteint l'épine de l'omoplate. La thoracentèse, pratiquée le 14 avril, retire 1 litre de liquide séro-fibrineux. Cette intervention ne modifie nullement les symptômes généraux, toujours assez intenses, l'hyperthermie persiste, le malade se plaint de céphalée, d'insomnie, l'appétit est toujours supprimé.

Le 18 avril, on prescrit l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie à la dose de 2 grammes par jour. Dans les jours qui suivent l'institution de la médication phosphorée, la température cède peu à peu, descendant le troisième jour à 37°5, le taux de l'urine s'élève, la céphalée et l'insomnie disparaissent. En même temps que l'appétit s'exagère de jour en jour, on voit sensiblement diminuer l'asthénie musculaire.

Le 25, on diminue de moitié la dose du médicament. A cette date, la convalescence a accompli de tels progrès que le malade se lève et se considère comme guéri. L'épanchement a fait place à quelques frottements qui s'atténuent de jour en jour : le sommeil, l'appétit, l'énergie sont absolument normaux.

Le 13 mars, le traitement était interrompu et le malade quittait l'hôpital.

OBSERVATION IV (Personnelle)

(*Entéro-colite muco-membraneuse. — Convalescence*).

L... R., 46 ans, employé, atteint depuis 5 ans, d'une inflammation chronique de l'intestin (entéro-colite muco-membraneuse, avec constipation opiniâtre) était arrivé à un état de maigreur, d'asthénie, et d'aboulie tel qu'il nous semblait s'acheminer rapidement vers la cachexie.

Soumis au traitement de l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie, à la dose de 2 grammes par 24 heures, au début, son état ne tarda pas à s'améliorer. Il constata d'abord et de lui-même une augmentation rapide de l'appétit qui lui valut d'ingérer de plus grandes quantités de matériaux alimentaires, choisis parmi ceux que son régime spécial lui permettait d'absorber. Les forces physiques et surtout l'énergie morale se relevèrent, le caractère de mélancolique qu'il était au début, redevint gai. En même temps, et après un mois de ce traitement, notre malade accusait une augmentation de poids de 600 grammes.

Nous continuâmes à lui prescrire le produit, avec alternative de repos, aux doses progressivement décroissantes de 1 gramme 50 puis enfin 1 gramme par jour, dose à laquelle il s'arrêta.

Au bout de 6 mois, complètement rétabli, il accusait un poids moyen de 56 kilos, au lieu de 42 kilos, qu'il présentait au début du traitement. Son apathie physique et morale avait complètement disparu.

A noter que l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie n'avait amené aucune trouble de côté de l'intestin.

OBSERVATION V (Personnelle.)

(Anémie post-rhumatismale).

L...., 15 ans 1/2, garçon chez un marchand de vins, entre le 4 juillet 1903, à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 12.

Depuis une huitaine de jours, il souffre du pied gauche et accuse une douleur très vive au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil gauche. Puis les deux articulations tibio-tarsiennes se sont prises et sont devenues également douloureuses.

Les deux jambes présentent un œdème qui remonte jusqu'aux genoux. En même temps, des sueurs profuses baignent le malade et la température monte à 39°.

Les téguments sont pâles: le visage est légèrement œdématié.

L'auscultation nous révèle un souffle systolique d'insuffisance mitrale à la pointe et un dédoublement du deuxième bruit.

En outre, nous constatons un souffle jugulaire assez intense.

Mis d'abord à la médication salicylée, la guérison de son attaque de rhumatisme fut obtenue quinze jours après. A cette époque (15 juillet), il était très asthénisé; il s'alimentait peu, le sommeil n'était pas régulier et il accusait une faiblesse

généralisée telle qu'il fut mis à la médication phosphorée pour essayer de relever le taux de ses échanges nutritifs.

Le 15 juillet, avant tout traitement, nous notions :

Dynamomètre	M. D.	31
	M. G.	31
	T.	21
Examen du sang	G. R.	3.508.000
	G.	0,758

Persistance du souffle jugulaire. Poids: 43 k. 300 gr.

Du 15 au 18, l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie lui fut donné, par la bouche, à la dose de 1 gr. 50 par jour. Puis, les jours qui suivirent, à la dose de 1 gramme.

Le 22, l'examen nous donnait :

Sang	G. R.	3.518.000
	G.	0,70
Dynamomètre	M. D.	36
	M. G.	35
	T.	22

La tension artérielle était de 18.

Le souffle jugulaire était aussi intense.

Le poids était sensiblement le même que précédemment.

Le 30 juillet, une amélioration notable s'est manifesté du côté des téguments; la teinte pâle, cireuse, a disparu: le visage est légèrement rosé. Les symptômes fonctionnels se sont, eux aussi, considérablement amendés: le malade a senti renaître son appétit; il s'alimente et dort plus régulièrement. Le souffle jugulaire a presque totalement disparu. Un nouvel examen du malade nous donne.

Sang	G. R.	3.524.000
	G.	0,707

Dynamomètre	{	M. D.	35
		M. G.	35
		T.	22 1/2

La tension artérielle est à 15-16 et le poids s'élève à 46 kilogrammes.

OBSERVATION VI (MM. Gilbert et Lippmann).

(Régénérations osseuses, dans deux cas d'ostéomyélite du tibia).

Deux enfants de 10 à 11 ans, atteints d'ostéomyélite du tibia sont tous deux traités au sanatorium du Cap-Breton, par l'évidement complet de l'os et opérés, l'un depuis quatorze mois, l'autre depuis deux ans déjà. Or, chez le premier, on notait la persistance de 2 trajets fistuleux, par lequel le stylet s'enfonçait en des fongosités facilement saignantes ; le second voyait, tous les vingt jours s'ouvrir sur la plaie cicatricielle de petits points de ramollissement, laissant à leur suite de petits trajets fistuleux. Après un mois et demi de traitement par le produit phosphoré, les trajets fistuleux du premier malade diminuent de longueur et actuellement sont presque totalement comblés et de plus, le tissu néoformé paraît dur et compact. D'autre part, depuis trois mois que l'on a institué chez le second malade le traitement phosphoré, l'on n'a pu observer qu'un seul point de ramollissement semblable à ceux qui s'ouvriraient autrefois tous les vingt jours.

OBSERVATION VII (Personnelle)

(*Chlorose*)

M^{lle} B..., 18 ans, femme de chambre, entre le 13 octobre 1905, salle Gübler, n° 13. Pas d'affection grave durant son enfance et son adolescence, mais a toujours été d'une constitution plutôt faible. Depuis l'âge de 7 ans, elle a eu des épistaxis très fréquentes et très abondantes (4 ou 5 fois par mois et chaque fois deux ou trois épistaxis par 24 heures), qui ont continué jusqu'à l'époque actuelle. Depuis trois ou quatre ans, elle est atteinte de dyspepsie hyperpeptique. Elle est dysménorrhéique et leucorrhéique.

A l'examen, on se trouve en présence d'une jeune fille de 18 ans, qui frappe surtout, de prime abord, par la coloration blanchâtre des téguments ; le visage est jaunet.

Le pouls, hypertendu, est à 19.

Les vaisseaux du cou, et particulièrement la jugulaire interne, font entendre **un souffle continu**. Les bruits du cœur **sont normaux**.

La malade se plaint de maux de tête fréquents accompagnés de vertiges et d'éblouissements ; elle accuse une lassitude extrême, l'appétit et le sommeil sont mauvais.

Traitement. Elle est mise au traitement de l'anhydro-oxy-méthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie, à la dose de 1 gramme par 24 heures, le 21 octobre 1903.

A cette date, l'examen hématologique et dynamométrique nous donnait :

Sang	{	G. R.	3.480.000
		G.	0,395
Dynamomètre	{	M. D.	32
		M. G.	24
		T.	23

Elle pesait 47 kilos.

Le 30 octobre, nous notions déjà un mieux sensible. Le sommeil était normal, l'appétit meilleur ; les forces revenaient, le teint était moins pâle.

Sang	{	G. R.	3.543.000
		G.	0,42
Dynamomètre	{	M. D.	35
		M. G.	24
		T.	23

La tension artérielle était à 18 et le poids de : 47 kilo. 500.

Le 11 novembre, les maux de tête avaient totalement disparu, ainsi que cette sensation de lassitude accusée par la malade. Le sommeil et l'appétit continuaient à être réguliers.

Sang		G. R.	3.872.000
		G.	0,43
Dynamomètre		M. D.	35
		M. G.	28
		T.	25

Poids 47 K. 800.

Enfin, un dernier examen, pratiqué 7 jours après, le 18 novembre nous mettait en présence d'une malade, sinon complètement guérie, du moins considérablement améliorée.

Le bruit de souffle vasculaire était très diminué d'intensité, tous les symptômes fonctionnels s'étaient amendés.

Le pouls (100 pulsations à la minute) donnait au sphygmomanomètre 17-18.

Sang { G.R. 4.176.000
G. 0,43

Dynamomètre { M.D. 36
M.G. 28
T. 25

Poids total : 48 kilos.

Le même jour la malade sortait de l'hôpital.

OBSERVATIONS VIII, IX, X, XI.

(MM. Gilbert et Lippmann).

TABLEAU RÉSUMANT QUATRE OBSERVATIONS TYPIQUES
DE CHLOROTIQUES SOIGNÉES DANS LE SERVICE

Observations.	Dates.	Poids.	Sang.		Dynamométrie.		
			G. R.	G.	M.D.	M.G.	T.
Observation VIII Mlle L..., 16 ans.	13 mars 1903	34 kilos	3.340.000	0 62	19	20	16
	20 mars 1903	34 k. 500	3.752.000	0 819	22	20	20
	27 mars 1903	35 k. 200	3.984.000	0 831	26	20	20
	3 avril 1903	35 k. 500	4.200.000	0 835	26	22	22
Observation IX Mlle B..., 20 ans.	6 mars 1903	60 kilos	2.576.000	0 667	28	25	21
	13 mars 1903	61 kilos	2.220.000	0 95	30	27	19
	21 mars 1903	61 k. 500	3.264.000	0 64	34	28	26
	27 mars 1903	61 k. 500	4.176.000	0 706	30	32	26
Observation X Mlle R..., 18 ans.	23 mars 1903	54 kilos	2.900.000	0 606	27	22	20
	30 mars 1903	54 k. 300	2.944.000	0 508	31	27	20
	6 juin 1903	55 kilos	3.156.000	0 536	28	26	24
	13 juin 1903	55 k. 400	3.724.000	0 54	30	28	25
	22 juin 1903	55 k. 400	3.830.000	0 58	31	22	25
Observation XI Mlle B..., 22 ans.	21 juin 1903	62 kilos	3.500.000	0 50	31	27	11
	1 ^{er} juillet 1903	62 k. 500	4.676.000	0 55	32	27	20
	24 juillet 1903	63 kilos	4.650.000	0 65	32	30	17

Dans ces quatre cas, indépendamment de l'élévation des globules rouges qui se manifesta dès la seconde semaine du traitement (1 gr. 50 d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie par 24 heures). L'on a noté du côté de l'état général une évolution parallèle : Deux faits surtout frappent par leur constance : la brusque augmentation de l'appétit et la disparition de la céphalée. Le sommeil redevient calme, les époques menstruelles se régularisent, bientôt le visage reprend une coloration normale. Néanmoins, il n'est pas rare, même après la guérison complète, de constater la persistance des souffles vasculaires.

OBSERVATION XII (Personnelle).

(Anémie).

Victor R..., 20 ans, étudiant, atteint d'anémie moyenne (G. R. 3.500.000. G = 0, 60) avec épistaxis abondantes et répétées, décoloration des muqueuses, teint pâle, anorexie, appétit capricieux, faiblesse générale et vertiges, éblouissements et céphalée, à la suite d'un surmenage intellectuel intense, fut mis par nous au traitement par l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie, (1 gr. par jour en deux cachets pris au commencement de chaque repas). Tous ces symptômes s'atténuèrent et disparurent complètement en l'espace de deux mois. En même temps, le malade avait augmenté de 700 grammes.

OBSERVATION XIII (Personnelle).

(*Fatigue. Anémie*).

Madame L... 30 ans, entre le 20 mai 1903, à l'hôpital Broussais, salle Gübler, n° 19. Elle se plaint surtout de fatigue et de faiblesse généralisée. Le sommeil est bon, mais l'appétit est capricieux, et elle souffre d'une céphalée intense avec phénomènes névralgiques du côté des branches réminales du trijumeau, à gauche. Les réflexes patellaires sont diminués des deux côtés.

23 mai. — Dynamomètre		M.D.	29
		M.G.	24
		T.	22

Tension artérielle : 18.

Sang	{	G.R.	2.493.220
		G.	0,797

Poids : 60 kilos.

Traitement. — 1 gr. 50 d'anhydro-oxy méthylènediphosphate acide de chaux et de magnésie par 24 heures en trois cachets de 0.50 centigrammes.

30 juin. — L'appétit est revenu ; la malade s'alimente bien ; les forces sont revenues ; la névralgie dans la zone du trijumeau a complètement disparu, mais la céphalée persiste, quoique moins intense. Les réflexes sont normaux.

Dynamomètre		M.D.	31
		D.G.	25
		T.	24

Tension artérielle : 17,5.

Sang	{	G.R.	3.720.000
		G.	0.61

Poids : 61 kil. 500.

Nous avons revu la malade le 28 juillet complètement rétablie (les troubles nerveux s'étaient tous amendés à cette date) ; elle accusait un poids de 62 kilos.

OBSERVATION XIV (Personnelle).

(*Anémie*).

L.... G... 31 ans, entre à l'hôpital Broussais, le 5 novembre 1903, salle Lasègue, n° 30, pour faiblesse généralisée. C'est de plus, un éthylique et un tabagique.

Considérablement amaigri (il pèse actuellement 50 kilos, au lieu de 62 kilos), depuis 5 ou 6 ans, il se plaint d'insomnie, d'anorexie, de gastralgie, de palpitations, et surtout de céphalée considérable. Pas de tuberculose, ni de syphilis.

Mis le 6 novembre, au traitement, à la dose de 1 gr. 50 par 24 heures, nous tombons, au bout de 10 jours, à 1 gramme.

Revu par nous le 30 novembre, il nous signale d'abord, et de lui-même, un appétit véritablement exagéré. Le sommeil est toujours mauvais, à cause des palpitations, mais la fatigue a presque complètement disparu, ainsi que les phénomènes gastralgiques.

L'état général est meilleur (le malade pèse 51 kilos 500). La céphalée est moins forte.

Le 5 décembre, le malade nous quittait, considérablement amélioré ; les palpitations, seules, avaient persisté.

OBSERVATION XV (MM. Gilbert et Lippmann).

(*Chlorose*).

Il s'agit d'un homme de 28 ans, L... P..., tonnelier, entré à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 3, le 5 décembre 1903.

A l'examen clinique, il présente tous les symptômes d'une chlorose qui a atteint son maximum ; les téguments sont cireux, avec des tons verdâtres sur les pommettes et autour de la région orbiculaire des lèvres.

Le malade a l'haleine courte ; il accuse de la dyspnée au moindre effort ; l'appétit est capricieux ; les vertiges et la céphalée sont très accentués, et sa faiblesse générale est telle que le malade présente des lipothymies fréquentes. Le sommeil est nul.

Mis au traitement le 6 décembre à la dose de 6 cachets par 24 heures (3 gr.), pendant quatre jours, on tomba progressivement à quatre, puis trois, puis deux cachets (1 gr.).

Revu à différentes reprises, le 15, 19, 29 décembre, aucune amélioration ne fut signalée dans son état, et les différents examens de sang pratiqués à chacune de ces dates donnèrent à peu près constamment :

G. R. 2. 384.000

G. 0, 49

Le 7 et le 28 janvier 1904, un nouvel examen du malade fait constater à nouveau son état stationnaire ; aucun des troubles accusés au début du traitement n'avaient disparu ;

son poids était de 52 kilos, absolument identique à celui présenté lors de l'entrée à l'hôpital.

OBSERVATION XVI (Personnelle).

(Anémie moyenne).

Br..., 33 ans, tonnelier, entré à l'hôpital Broussais, le 20 juin 1903, salle Lasègue, n° 26 bis, pour faiblesse généralisée.

Il nous est resté 3 semaines, du 20 juin au 14 juillet, pendant lesquelles le traitement fut institué (1 gr. 50 par 24 heures) et l'améliora considérablement. Les deux tableaux comparatifs suivants vont permettre d'en juger.

21 juin. — Dynamomètre : $\left\{ \begin{array}{ll} \text{M.Dr.} & 30 \\ \text{M.G.} & 27 \\ \text{T.} & 11 \end{array} \right.$

Tension art : 18

Sang : $\left\{ \begin{array}{ll} \text{G.R.} & 3.800.000 \\ \text{G.} & 0.50 \end{array} \right.$

Poids. 60 kilos.

13 juillet. — Dynamomètre : $\left\{ \begin{array}{ll} \text{M.D.} & 32 \\ \text{M.G.} & 28 \\ \text{T.} & 20 \end{array} \right.$

Tension art : 16-17

Sang : $\left\{ \begin{array}{ll} \text{G.R.} & 4.676.000 \\ \text{G.} & 0.55 \end{array} \right.$

Poids : 60 k. 500.

OBSERVATION XVII (Personnelle).

(Débilité constitutionnelle).

Louis R..., cinq ans, malingre et chétif, d'apparence scrofuluse, avec thorax bombé, ventre gros, membres supérieurs et inférieurs très maigres, adénite cervicale et inguinale légère, nervosité excessive et insomnie, fut mis par nous au traitement de l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate de chaux et de magnésie, aux doses de 50 centigrammes par 24 heures, avec alternatives de repos tous les cinq jours. Ces doses ne furent pas dépassées.

Revu après deux mois de traitement, nous avons constaté une amélioration notable du sujet. Tout d'abord, il avait augmenté de poids : 1 kilo 500 ; le teint, de pâle était devenu rosé, les adénites cervicale et inguinale avaient disparu, et enfin l'insomnie avait fait place à un sommeil régulier. A noter une augmentation assez vive de l'appétit.

OBSERVATION XVIII (Posternak).

(Débilité).

Il s'agit d'un enfant, né le 31 mars 1903, Ch... de L..., dans des conditions de vitalité tellement faibles que l'existence paraissait sinon menacée, du moins fortement compromise. Cet enfant, à sa naissance pesait 2 k. 860. Nourri d'abord par sa mère, pendant un mois environ, jusqu'au 26 avril, il

accusait à cette date un poids de 3 kilog. 100. Il était loin des 415 grammes qu'il eût dû physiologiquement gagner pendant ce laps de temps. A cette date, une première nourrice lui fut donnée, la mère ayant conçu quelques soupçons sur la qualité de son lait. Cette nourrice lui resta pendant 80 jours jusqu'au 16 juillet. Le 16 juillet, l'enfant pesait : 4 kilog. 250 ; il avait donc augmenté de 1150 grammes pendant ses deuxième, troisième et moitié du quatrième mois (au lieu de 1800 grammes environ, chiffre physiologique).

Une deuxième nourrice l'allaita à partir du 16 juillet, mais l'enfant ayant perdu 150 grammes en l'espace de 15 jours, on changea cette nouvelle nourrice et on lui en donna une troisième, à la date du 29 juillet. Mais l'augmentation du poids de l'enfant fut absolument parallèle à ce qu'elle avait été jusqu'alors. Du 29 juillet au 30 septembre, soit pendant ses cinquième et sixième mois, il augmenta de 750 grammes (Poids 5 k. 100) et du 30 septembre au 21 octobre, de 250 gr. (P. 5 k. 350).

A cette date du 21 octobre, sans changer la nourrice, on donna à l'enfant, dans du lait tiède, 10 centigrammes d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate neutre de soude par 24 heures, et *immédiatement*, la courbe des pesées de l'enfant monta très rapidement. Du 21 octobre au 30 novembre, l'enfant augmentait de 1000 grammes et du 30 novembre au 31 décembre de 1250 grammes (Poids 7 k. 750). L'anhydro-oxyméthylène-diphosphate neutre de soude fut continué aux mêmes doses et l'évolution de l'enfant finit par redevenir normale.

OBSERVATION XIX (Personnelle).

(Débilité).

Nous avons noté une évolution à peu près semblable chez une enfant débile (Bl... D...) que nous vîmes, pour la première fois, à l'âge de 10 mois. Elle accusait, à cette date, un poids moyen de 7 k. 450. Mise au traitement (20 centigrammes d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate neutre de soude, dans du lait tiède, par 24 heures, pendant un mois ; puis 10 centigrammes, dans la suite) elle fit un saut brusque de sa courbe des pesées, et atteignait, en l'espace d'un mois, le poids de 8 kilos 300. Le treizième mois, elle avait atteint le poids moyen normal d'un enfant de cet âge, soit 9 kilogrammes environ. Le produit phosphoré fut interrompu à cette date, et l'enfant continua à se développer normalement.

OBSERVATION XX (MM. Gilbert et Lippmann).

(Tuberculose pulmonaire : première période).

Il s'agit d'un homme de trente et un ans, M..., atteint il y a quelques mois de pleurite et qui entre le 8 juin 1902, à l'hôpital, pour une toux légère et une fatigue intense. Les antécédents héréditaires et collatéraux sont nettement tuberculeux. L'on note, à l'entrée, un peu d'induration du sommet droit,

avec diminution du murmure vésiculaire. Mais ce qui domine dans l'état du malade, c'est son abattement extrême. Le sommeil est léger et fugitif, entrecoupé de cauchemars. Poids : 55 kilogrammes.

Soumis le 20 juin au traitement, le malade voit son appétit s'exagérer, en même temps que ses fonctions digestives se régularisent ; de plus le sommeil reparait et le dynamomètre accuse une augmentation marquée de l'énergie musculaire.

Le 30 juin, l'état moral est excellent, le murmure vésiculaire redevient perceptible, mais il persiste de la submatité au sommet droit.

Le 30 juillet, en dépit des remontrances, le malade qui a gagné 2 k. 500 et a vu renaître ses forces et sa belle humeur, se déclare guéri et quitte l'hôpital.

Revu pour la dernière fois, en mars 1903, nous le trouvons en parfait état ; les lésions pulmonaires ont entièrement disparu.

OBSERVATION XXI (Personnelle).

(Tuberculose pulmonaire : première période).

V.....X....., 16 ans, entre à l'hôpital Broussais, le 31 mars 1903, salle Gübler, lit n° 6, pour toux, faiblesse généralisée et névralgies intercostales. Ses antécédents héréditaires et collatéraux sont tuberculeux. Ses antécédents personnels nous apprennent qu'elle a eu une pneumonie à quatre ans, une bronchite aiguë à 11 ans, une broncho-pneumonie gauche, à 12 ans, et enfin une bronchite à 13 ans.

L'examen de l'appareil respiratoire, pratiqué le jour de son entrée, nous donne :

Submatité au sommet gauche.	En arrière.
Élévation des vibrations.	
Expiration prolongée.	

Il y a de la diminution du murmure vésiculaire des 2 côtés.

Les symptômes fonctionnels sont caractéristiques : anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, hyperthermie vespérale. Pas d'hémoptygies.

Mise au traitement, à la date du 3 avril (3 cachets de 0.50 du produit phosphoré par 24 h.), la malade s'améliora singulièrement en l'espace d'une dizaine de jours seulement. Son état général devient meilleur ; l'appétit revient, même un peu exagéré ; les forces s'accroissent, en même temps que la température tendait à reprendre son cycle normal, sans hyperthermie le soir. Au reste, le tableau suivant permettra d'en juger :

3 avril. — Dynamomètre : $\left\{ \begin{array}{l} \text{M.D.} \quad 30 \\ \text{M.G.} \quad 26 \\ \text{T.} \quad 23 \end{array} \right.$

Poids : 46 kilos.

11 avril. — Dynamomètre : $\left\{ \begin{array}{l} \text{M.D.} \quad 32 \\ \text{M.G.} \quad 29 \\ \text{T.} \quad 23 \end{array} \right.$

Poids : 48 kilos.

19 avril. — Dynamomètre : $\left\{ \begin{array}{l} \text{M.D.} \quad 34 \\ \text{M.G.} \quad 30 \\ \text{T.} \quad 25 \end{array} \right.$

Poids : 48 k. 500.

5 avril. — Dynamomètre : $\left\{ \begin{array}{l} \text{M.D.} \quad 34 \\ \text{M.G.} \quad 35 \\ \text{T.} \quad 26 \end{array} \right.$

Poids : 44 kilos.

8 mai. — Poids : 50 kilos.

A cette date du 8 mai, le malade cessa le médicament, l'auscultation de son appareil respiratoire était normale ; la

submatité du sommet gauche avait disparu pour faire place à la sonorité normale.

OBSERVATION XXII (Personnelle)

(Tuberculose pulmonaire : première période).

Bl. M..., 34 ans, cuisinière, entre le 13 mai 1903, à l'hôpital Broussais, salle Gübler, n° 28.

Antécédents héréditaires et collatéraux nettement bacillaires.

Bronchite en novembre 1902, qui passa à l'état chronique. Expectoration muco-purulente, avec de temps à autre quelques filets de sang dans les crachats. Diminution de l'appétit, amaigrissement.

Examen clinique. — Actuellement, toux sèche, survenant surtout le matin, peu d'expectoration. Exagération des vibrations et submatité au sommet gauche. Percussion douloureuse. Affaiblissement du murmure vésiculaire au sommet gauche avec inspiration rude.

Traitement. — Mise au traitement à la date du 16 mai 1903 (3 cachets de 50 centigrammes par 24 heures), elle vit tour à tour s'amender et disparaître ses lésions. Ses forces s'accrochèrent, et jusqu'au 3 juillet, date à laquelle elle nous quitta, son poids s'accrut de 2 kil. 500 : il passa de 60 à 62 kil. 500.

OBSERVATION XXIII (MM. Gilbert et Lippmann).

(Tuberculose pulmonaire : première période).

M... D..., infirmière, 26 ans, entre le 22 mars 1903, dans le service. Amaigrissement progressif, perte de l'appétit,

sueurs nocturnes, fatigue très grande; tousses depuis juillet 1903. A l'examen du thorax, nous trouvons une légère submatité en avant et à droite, avec diminution du murmure vésiculaire et élévation des vibrations; l'expiration est prolongée au sommet gauche. En arrière, nous notons une diminution marquée du murmure vésiculaire. Poids : 54 kilogrammes.

Du 23 au 27 mars, la malade prend trois, puis deux cachets par jour du produit phosphoré, sans autre médication que le repos et la suralimentation.

Le murmure vésiculaire est revenu, l'expiration est moel-leuse; seule, persiste la submatité. L'appétit est excellent; les forces, mesurées au dynamomètre, ont subi un accroissement considérable, l'examen du sang dénote une augmentation globulaire de plus d'un million. Poids : 55 kilogrammes.

La malade, depuis, fut revue tous les mois et remise quinze jours par mois au traitement. Elle est actuellement entièrement guérie; toute médication est supprimée depuis janvier 1904.

OBSERVATION XXIV (Personnelle).

(Tuberculose pulmonaire : deuxième période).

Ch..., 32 ans, dessinateur, entre à l'hôpital Broussais le 18 avril 1903, salle Lasègue, n° 18. Pas d'antécédents héréditaires ni collatéraux. Coxalgie à 5 ans, bronchite chronique depuis l'âge de 18 ans, accompagnée ces temps derniers d'amaigrissement, de sueurs nocturnes très abondantes et

d'hémoptysies. L'auscultation fait entendre dans la fosse sus-épineuse droite une pluie de râles sous-crépitaunts à grosses bulles (râles cavernuleux). Il y a du retentissement de la toux et de la voix. Les crachats sont franchement numulaires.

Traitement. — 4 cachets par 24 heures (2 gr.) d'anhydro-oxy-méthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie, du 20 avril au 1^{er} mai 1903. A partir de cette date, 3 cachets, jusqu'au 27 juin, date de sortie du malade. En outre, suralimentation et repos. Le malade, sous l'influence de la médication, a vu successivement son appétit augmenter, ses forces se relever, ses sueurs disparaître. En même temps, ses lésions pulmonaires rétrocédaient; les hémoptysies devinrent moins fréquentes, puis disparurent tout à fait. Quand il nous quitta, 27 juin, l'auscultation dénotait une légère rudesse inspiratoire au sommet droit.

Il pesait à sa sortie 52 K. 500, au lieu 50 qu'il pesait à l'entrée.

OBSERVATION XXV (1) (MM. Gilbert et Lippmann).

(Tuberculose pulmonaire : deuxième période).

Le nommé J..., vingt huit ans, employé du chemin de fer de l'Est, reconnu tuberculeux en mai 1902, à Strasbourg, se présente, le 20 septembre 1902, à la consultation de Beaujon.

1. Recueillie par M. Gravelotte, interne provisoire à l'hôpital Beaujon.

Craquements nombreux, au sommet droit, en arrière ; diarrhée rebelle persistant depuis six semaines ; mauvais appétit ; état général très peu satisfaisant. Poids, 67 kilogrammes.

Quinze jours après l'institution du traitement (1 gr. par jour) l'appétit était revenu, la diarrhée avait cessé. Pesé au bout d'un mois, le malade constatait une augmentation de 2 K. 500.

Revu en novembre, l'on ne constate plus de craquements au sommet ; il reste une légère submatité avec souffle expiratoire.

Actuellement (avril 1903), ce souffle a disparu, il persiste encore une très légère submanité. Poids : 65 kilogrammes.

OBSERVATION XXVI (Gilbert et Lippmann).

Tuberculose pulmonaire : deuxième période.

Jeune fille de vingt ans, Th... Ch.... tuberculeuse du second degré avérée (hémoptysies, râles sous-crépitants), chez laquelle la médication créosotée avait amené la production de troubles digestifs prononcés, rendant toute suralimentation impossible.

Après un repos de quelques jours, nous prescrivons le composé phosphoré. Sous l'influence du traitement, la suralimentation est reprise, l'augmentation du poids, du chiffre des globules rouges est bientôt notée, et après six semaines de séjour à l'hôpital, la malade réclame sa sortie (25 avril 1902).

OBSERVATION XXVII (Personnelle).

(Tuberculose pulmonaire. Troisième période).

D...., 23 ans, doreur sur cuivre, entre à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 19, le 16 juillet 1903.

Pas d'antécédents héréditaires ni collatéraux bacillaires. Tousse depuis mars 1903. A maigri considérablement. A perdu l'appétit. A eu une hémoptysie très abondante il y a un mois. Pendant huit jours consécutifs, a craché du sang.

L'examen de l'appareil respiratoire donne, à la percussion, un son amphorique à la hauteur de la région sous-claviculaire droite ; à l'auscultation, souffle caverneux, très net. Retentissement considérable de la toux et de la voix.

Mis au traitement, à la dose de 3 grammes par 24 heures au début (pendant 8 jours ; dans la suite, 1 gr. 50), nous n'avons noté aucune amélioration ni des symptômes physiques, ni des symptômes fonctionnels. L'appétit n'est pas revenu. Le malade a continué à maigrir ; la fièvre hectique s'est accentuée et la mort est survenue environ deux mois après (27 septembre), après des phénomènes cachectiques.

OBSERVATION XXVIII (Personnelle).

(Tuberculose pulmonaire. Troisième période).

Une jeune fille de 19 ans, R.... H...., à la période cavitaires de la tuberculose, avec hémoptysies, sueurs nocturnes, fiè-

vre hecticque, et amaigrissement progressif, mise par nous au traitement des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, ne retira aucun bénéfice de la médication. Aucun des symptômes ne s'amenda. Il n'y eut même pas arrêt momentané dans la marche de la maladie, qui continua à empirer. Revue par nous il y a quelques semaines (octobre 1904), la malade s'achemine assez rapidement vers la cachexie.

OBSERVATION XXIX (MM. Gilbert et Lippmann).

(Tuberculose pulmonaire. Troisième période).

Cette observation concerne une infirmière de notre service, Anna B..., traitée depuis 1897, pour tuberculose pulmonaire, ayant une mère, un mari et un enfant morts de tuberculose.

A l'époque de notre premier examen, 10 novembre 1902, Anna B... présentait aux deux sommets, en avant, des râles sous-crépitaux fins et de gros râles sous-crépitaux, avec souffle caverneux à la fosse sus-épineuse gauche ; elle pesait 46 kilos. En janvier 1903, l'on avait institué un traitement arsenical, consistant en injections de cacodylate. Aucune amélioration ne s'en était suivie et l'état général se trouvait fort précaire au moment de l'entrée de la malade dans le service. L'appétit était supprimé, le sommeil agité, l'amaigrissement considérable, le taux des urines abaissé (400 à 500 gr.) et le caractère chagrin.

Le 10 janvier 1903, nous prescrivons 1 gramme par jour

des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique. En février, la malade avait augmenté d'un kilogramme, l'appétit était réapparu, le sommeil redevenait calme. En avril, un changement notable était intervenu dans les symptômes pulmonaires : disparition des gros râles sous-crépitaux, submatité remplaçant la matité ; seul persistait le souffle caverneux ; au sommet droit, les râles fins se faisaient plus rares ; enfin la gaieté et l'entrain avaient remplacé la tristesse et l'humeur morose.

Peu à peu, nous avons vu, sous nos yeux pour ainsi dire, se limiter le processus, se cicatriser les lésions, et la sclérose remplacer l'infiltration et la fonte du parenchyme. Actuellement (juin 1904), la malade a, depuis quinze mois, repris son service d'infirmière, la fosse sous-claviculaire gauche est le siège d'une forte dépression, l'auscultation y décèle un souffle rude, mais tout râle a disparu. La malade continue l'absorption, par intervalles, des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

OBSERVATION XXX (Personnelle).

(Neurasthénie à forme vertigineuse, avec pseudo-angor pectoris).

B. M. . . , 28 ans, professeur, devenu neurasthénique à la suite d'une blennorrhagie suivie d'urétrite postérieure chronique, il y a 6 ans. A vu son état s'aggraver, au point de vue névrose, depuis quelques mois. A l'asthénie, la céphalalgie, se sont ajoutés des vertiges intenses, surve-

nant deux ou trois fois par jour. Ces vertiges effraient fort le malade, qui redoute de sortir de peur d'une crise subite. En outre, pseudo-angor, avec sensation de mort imminente. Sans volonté, très mélancolique, le malade tourne à l'hypocondrie. Il n'a pas de phobies, mais il a des idées fixes.

Vu par nous une première fois, en juin 1904, nous le mîmes au traitement de l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie, à la dose de 4 cachets par 24 heures (2 gr.). L'effet en fut véritablement surprenant ; à l'asthénie morale, succéda presque immédiatement (5 jours après le début de la médication), un relèvement rapide de l'énergie et des phénomènes volontaires. Les vertiges avaient diminué de fréquence, mais étaient, cependant, toujours aussi intenses ; mais les idées fixes n'obsédaient plus le malade.

Cette dose (2 gr.) fut continuée par nous une dizaine de jours encore ; revu une seconde fois le 3 juillet, le malade était profondément amélioré ; les vertiges avaient complètement disparu. En même temps, les forces s'étaient accrues, du fait de l'appétit qui était nettement exagéré.

Nous prescrivîmes alors à notre malade un gramme seulement du produit phosphoré, avec alternatives de repos et de traitement.

En octobre 1904, nous avons pu constater une dernière fois le mieux sensible qui s'était produit chez ce malade, qui a repris ses occupations habituelles sans troubles aucun. Les crises de pseudo-angor reviennent encore à de très rares intervalles sous forme d'une oppression légère.

OBSERVATION XXXI (MM. Gilbert et Lippmann).

(*Neurasthénie*).

M^{me} X..., 27 ans. Neurasthénie marquée à la suite de plusieurs grossesses et allaitements successifs. Asthénie complète. Pseudo-angor névropathique. Anorexie. Insomnies fréquentes. Au moment où déjà la neurasthénie s'amendait, mais où il y avait encore asthénie, palpitations faciles et tendance à l'insomnie, l'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie a été administrée par période de 10 jours, et chaque fois son administration a coïncidé avec une reprise des forces, de l'appétit, du sommeil, une diminution de la nervosité.

OBSERVATION XXXII (Professeur Gilbert).

M. X..., 57 ans. Fatigue marquée avec idées mélancoliques et insomnie (lithiase vésiculaire ancienne). Le produit phosphoré a amené une diminution de la fatigue, une régularisation du sommeil, et l'état mental s'est amélioré.

OBSERVATION XXXIII (Professeur Gilbert).

M. X..., 38 ans, neurasthénie biliaire. Cholémie familiale ancienne avec petites poussées fébriles après un travail un peu prolongé. Lassitude constante, malgré bon appétit et

bon sommeil. L'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie, puis pendant 10 jours à la dose de 1 gramme, a amené une reprise des forces, de l'activité et une sensation de bien-être manifeste.

OBSERVATION XXXIV (Personnelle).

(Neurasthénie à forme dépressive).

Fr... G..., 26 ans, étudiant ès-lettres. A la suite de surmenage intellectuel en vue de la préparation d'un concours, présentait un épuisement considérable du système nerveux (aboulie, prostration, céphalalgie intense et constante, insomnie, pertes séminales). Le produit phosphoré dissipa la majorité de ces symptômes en l'espace d'une huitaine de jours. Le sujet sentit une véritable recrudescence de son énergie intellectuelle, les forces physiques et le poids total augmentèrent. Il continua le traitement pendant un mois environ, laps de temps au bout duquel, complètement rétabli, il suspendit la médication.

OBSERVATION XXXV (Personnelle).

(Neurasthénie).

X..., 24 ans. Neurasthénie biliaire. Bon appétit, bon sommeil, mais incapacité intellectuelle et physique. Le produit phosphoré a rendu au malade toute son activité au point qu'il a pu se remettre à un travail intellectuel très intense (préparation d'un concours) et que son changement a frappé tout son entourage.

OBSERVATION XXXVI (M. Lereboullet).

X..., 56 ans, cholémie familiale. Neurasthénie secondaire. Dyspepsie habituelle. Palpitations et malaises multiples. Amélioration très nette du fait de la médication.

OBSERVATION XXXVII (Personnelle).

(Neurasthénie).

Mme H..., 66 ans. Fatigue nerveuse par surmenage physique. Prend des cachets d'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie (1 gr. par jour pendant 5 jours).

Dès le troisième jour, la prostration disparaît, l'appétit renaît, le sommeil devient calme et plus prolongé. Cette amélioration persiste pendant une dizaine de jours, au bout desquels la malade redemande des cachets qui produisent le même effet.

OBSERVATION XXXVIII (Personnelle).

(Neurasthénie).

Mlle H..., 26 ans. Neurasthénie, insomnie, inappétence. Prend un gramme du produit phosphoré par 24 heures pendant cinq jours. Le sommeil redevient bon, l'appétit meilleur et la malade réclame de nouveaux cachets qui l'amènent à la guérison au bout de trois semaines.

OBSERVATION XXXIX (MM. Gilbert et Lippmann).

(Neurasthénie).

Mme C..., 28 ans. Cholémie familiale. Coliques hépatiques. Neurasthénie. La malade prend un gramme du produit phosphoré par 24 heures, pendant cinq jours. Le sommeil ne tarde pas à devenir excellent, et l'appétit très vif. Cette exagération de l'appétit fut telle que la malade suspendit la médication, ne voulant pas engraisser.

OBSERVATION XL (Personnelle.).

(Hystérie avec hémiplégie)

Mme J..., 27 ans, à la suite d'une émotion morale intense présente depuis un an une hémiplégie flasque, à droite, avec hémianesthésie. Pas de modifications des réflexes tendineux ni cutanés, pas de signe de Babinski. Caractère bizarre : pleurs et rires faciles. Mélancolie dominante.

L'administration du produit phosphoré, pendant plusieurs mois (4 mois) n'a amené aucune amélioration dans l'état de la malade ; son état mental, ses troubles moteurs et sensitifs sont restés les mêmes.

OBSERVATION XLI

(Auto-observation).

Nous avons essayé sur nous-même l'emploi des sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

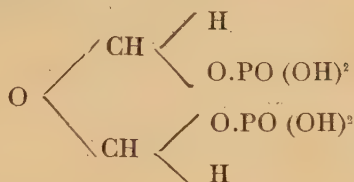
Après avoir pris notre poids à plusieurs reprises, à intervalles éloignés et après avoir constaté qu'il restait stationnaire, nous nous sommes traité par le produit phosphoré.

L'anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie fut pris par la voie buccale, à la dose de 1 gramme par jour, en deux cachets, au commencement de chaque repas. Le traitement eut lieu pendant trois semaines, du 1^{er} au 21 février 1904. Dans cet intervalle nous ne changeâmes rien à notre manière de vivre ni à notre régime.

Nous avons éprouvé deux ou trois jours environ après le début du traitement une augmentation très appréciable de l'appétit qui a persisté les jours suivants. Puis il nous a semblé que l'état de nos forces s'accroissait et nous avons senti très nettement une résistance plus grande à la fatigue cérébrale, une plus grande facilité de travail. Tous ces phénomènes ont persisté pendant toute la durée du traitement. Au bout des trois semaines que dura la médication nous avons gagné en poids : 900 grammes.

CONCLUSIONS

Extrait par Posternak, en 1900, de la matière de réserve des plantes vertes, l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique :



doit être placé au premier rang des composés phospho-organiques les plus riches en phosphore. (Teneur en phosphore de l'acide libre : 26,08 pour 100). Un gramme de cette substance correspond, au point de vue physiologique et thérapeutique, à 6 gr. 5 de lécitine, à 31 grammes de caséine de lait, à 27 grammes de vitelline.

Administrés aux animaux en injections sous-cutanées, intra-veineuses, intra-péritonéales, intra-cérébrales et par la voie buccale, les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique ont montré leur maximum d'intensité toxique par les voies intra-veineuse et intra-cérébrale. Par la voie buccale, ces sels sont dénués de toute toxicité.

Chez l'adulte, la dose utile des sels (anhydro-oxyméthylène-diphosphate acide de chaux et de magnésie ; anhydro-oxyméthylène-diphosphate neutre de soude), est de un gramme par 24 heures, en moyenne, par la bouche. Cette dose peut être augmentée et atteindre deux grammes, dans les cas où l'on veut agir plus énergiquement sur un organisme asthénisé.

Chez l'enfant, elle est de dix centigrammes à un gramme.

L'injection hypodermique ne doit pas être tentée, puisqu'elle a pour conséquence de provoquer une réaction inflammatoire très vive des tissus, aboutissant assez rapidement à la nécrose de la région où l'on a pratiqué l'injection.

Les sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique, ont, comme tout produit phosphoré, un double rôle : 1° Ils apportent à l'organisme des matériaux phosphorés et augmentent ainsi les réserves ; 2° Ils ont une action pharmaco-dynamique très active : excitateurs de la nutrition intime des tissus et des cellules, ils augmentent l'élimination azotée.

C'est surtout ce dernier effet, qui nous a toujours paru des plus constants, que nous avons poursuivi dans différents états pathologiques. Il s'est manifesté par une augmentation de l'appétit, un relèvement des forces, un accroissement du poids du corps et une élévation du nombre des globules rouges et de la richesse globulaire.

Dans le rachitisme, les dyscrasies osseuses, les

convalescences des maladies infectieuses, dans l'allaitement, au cours de la grossesse, dans la débilité, dans les anémies, dans les chloroses, dans la tuberculose pulmonaire chronique, dans les neurasthénies d'origine multiple, il nous a donné d'excellents résultats.

Chez les enfants, il a provoqué, dans plusieurs cas de débilité constitutionnelle, une augmentation rapide du poids et des forces, et ramené au taux normal la vitalité de l'organisme.

Nous n'avons observé aucun inconvénient, ni au point de vue nerveux, ni au point de vue digestif, ni au point de vue génital de l'emploi même prolongé de sels de l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

En résumé, l'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique nous paraît être un des principes des plus importants ; d'une part, à cause de son état défini ; d'autre part, à cause de son action dans les différentes affections énumérées ci-dessus.

Vu : le Président de thèse,
GILBERT

Vu : le Doyen,
DEBOVE

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ALTMANN. — *Arch. f. Anatom. u. Physiol.*, 1889. P. 524.
- ALY-ZAKY. — *Comptes-rendus : Société de Biologie*, 1901,
(S. du 27 juillet).
- BAUD. — *Emploi thérapeutique des corps gras phosphorés*.
Paris, 1858.
- BEAUNIS. — *Physiol. humaine*.
- BUNGE. — *Cours de chimie biologique et pathologique*. Paris,
1891.
- BOUCHARD, BRISSAUD, CHARCOT. — *Traité de médecine*.
- BOUCHARD. — *Path. générale*.
- CLAUDE et ALY-ZAKY. — *C. Rendus. Académie des Sciences*,
sept. 1901.
- COULLOMBE. — *La lécithine de l'œuf, son emploi thérapeutique*.
Th. de Paris, 1901.
- DANILEWSKY. — *C. R. de l'Ac. des Sc.*, t. CXXI, p. 1167 ;
t. CXXIII, p. 195.
- DESGREZ et ALY-ZAKY. — *C. R. Société de Biologie*, 1900,
t. III, n° 28, p. 794.
- DIDEROT et D'ALEMBERT. — *Gr. Encyclopédie*, Cf. Phosphore.
- DOYON et MORAT. — *Physiologie*.
- FREMY. — *Encyclopédie chimique*.

GAUTIER. A. — La chimie de la cellule vivante.

— Leçons de chimie biologique normale et pathologique.

— L'alimentation et les régimes.

GILBERT et FOURNIER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1901, t. III, n° 6, p. 145.

GILBERT et POSTERNAK. — La Médication phosphorée envisagée au point de vue des échanges nutritifs de l'organisme. (*Etude expérimentale et critique*).

GILBERT et LIPPMANN. — Du principe phospho-organique des graines végétales. (*La P. médicale*, 27 août et 10 septembre 1904).

HORBACEWSKI. — *Allgemeine Wiener med., Zeitung*, 1892.

GUMMICH G. — *Zeitsch. f. physiol.*, ch., t. XVIII, p. 508.

GOBLEY. — *C. R. Acad. des Sc.*, 1843, p. 387.

GUBLER. — Commentaires de thérapeutique.

HOPPE-SEYLER. — *Med. Chem. Unters, Berlin*, p. 140, 215, etc.

HUCHARD. — *Journal des praticiens*, 1901.

KOSSEL A. — *Monatssch., f. Geburtsh. u. gyn.*, T. I, 1895.
P. 175.

LANCEREAUX. — *Acad. de médecine*, 18 juin 1901.

LAMBLING. — *In : Traité de Pathologie générale de Bouchard*, t. III, p. 36.

MORICHAU-BEAUCHANT. — *Etude thérapeutique sur la lécithine*.
Th. Paris, 1903.

MACQUER. — *Dict. de chimie*. Paris, 1779.

MANQUAT. — *Thérapeutique*.

POSTERNAK. — *Revue générale de Botanique*. T. XII, 1900,
p. 5.

— *C. R. de l'Ac. des Sc.*. Séances du 20 juillet, 3 août
et 24 août 1903.

RABUTEAU. — Thérapeutique.

ROBIN. — *Bulletin gén. de th.*, 1895.

SÉE (Germain). — *Bull. de l'Acad. de Méd.* Séance du 9 mai
1893, p. 502.

SERONO. — *Arch. ital. de Biologie*, t. XXVII, fasc. 3, p. 349.

STOKLASA. — *Ber. der dent. chem. Gesellschaft*, n° 17, 1896.

WILDIERS. — *La cellule* 1900, P. 385.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	9
-------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

La médication phosphorée en général.

Etude historique et critique.....	13
CHAPITRE I. — La Médication Phosphorée Minérale...	13
CHAPITRE II. — La Médication Phosphorée Organique.	21
CHAPITRE III. — Etude critique.....	31

DEUXIÈME PARTIE

L'acide anhydro-oxyméthylène-diphosphorique.

CHAPITRE I. — Etude chimique.....	45
CHAPITRE II. — Etude toxicologique et expérimentale.	55
CHAPITRE III. — Etude thérapeutique et clinique. Poso- logie. Différents sels. Emploi.....	71
OBSERVATIONS.....	89
CONCLUSIONS.....	125
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	129

